

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

ATTENTION DIVISÉE ET PLASTICITÉ COGNITIVE AU COURS DU
VIEILLISSEMENT : EFFETS DU SEXE ET DE LA THÉRAPIE DE
REMPLACEMENT HORMONALE PAR L'ŒSTROGÈNE

THÈSE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
NATHALIE CASTONGUAY

MAI 2014

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, Louis Bherer, pour la grande liberté qu'il m'a offerte dans le choix de mon projet de thèse. Ses nombreuses qualités de chercheur et son haut niveau d'expertise en vieillissement cognitif ont été précieux tout au long de mon parcours doctoral. La justesse et la pertinence de ses commentaires m'ont permis de mener à terme ce projet de grande envergure.

Je voudrais également remercier mes précieux collaborateurs. D'abord, je remercie Maxime Lussier pour sa contribution dans le développement de la tâche utilisée dans le projet et pour sa participation à l'expérimentation. Je remercie également Aurélia Bugaiska pour sa participation à l'élaboration du projet et à l'expérimentation. Son expertise en vieillissement cognitif a été précieuse. Je la remercie tout spécialement pour sa bonne humeur contagieuse et son soutien moral tout au long du projet. Enfin, je remercie Catherine Lord qui, avec son expertise en neuroendocrinologie, sa disponibilité et son enthousiasme face à mon sujet de thèse, m'a aidé à développer une solide méthodologie, notamment en ce qui a trait à la prise d'hormonothérapie. Je la remercie tout spécialement pour ses commentaires toujours constructifs et pour son aide lors de la rédaction de mes articles. Enfin, merci à tous les membres du LESCA, à mes superviseurs de stages et à mes collègues de travail pour leur soutien moral tout au long de ce projet.

Merci aux organismes subventionnaires, la fondation de l'UQAM, les IRSC, le FRSQ et le CRSNG pour leur soutien financier tout au long de mes études.

Sur une note plus personnelle, je tiens à remercier tout spécialement mes précieux amis pour leur soutien moral et leurs encouragements constants : Isabelle et Gaétan, Chantal B., Mélanie B., Marie-Claude P., Karine et Charles, Isabelle M. et sa famille, Joëlle L., Marie-Claude et Ken. Merci à mes parents de m'avoir accordé leur

confiance, de m'avoir soutenue sans limite dans ce projet un peu fou et de ne jamais avoir cessé de m'encourager et de croire en moi. Merci à ma mère pour sa bonne humeur, son soutien moral, son écoute et son aide précieuse auprès de mes enfants. Merci à mon conjoint, l'amour de ma vie Patrick, sans qui je n'aurais pas réussi à concrétiser mon projet de retour aux études. Je lui dois mon bonheur quotidien, lui qui parvient à me faire rire même dans les périodes les plus creuses de rédaction. Je lui dois également la réussite de cette thèse, lui qui n'a jamais cessé de croire en moi. Il m'a offert un support constant durant ce projet périlleux. Enfin, merci à mes deux amours, Ariane et Maxime, qui représentent pour moi une joie de vivre quotidienne depuis 12 ans. Ce sont mes rayons de soleil qui ont su illuminer même les journées les plus sombres de mon parcours doctoral.

Je tiens à écrire un dernier mot, mais non le moindre, pour mon père et mon frère, les deux hommes de ma vie aujourd'hui décédés. Je les remercie pour leur amour inconditionnel, un amour que je porterai toujours en moi. La fierté et la confiance que mon père m'a accordées jusqu'à son dernier souffle ont été un levier pour ne jamais baisser les bras.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	vi
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES ABRÉVIATIONS	viii
LISTE DES SYMBOLES	ix
LISTE DES ANNEXES	x
RÉSUMÉ	xi
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
1.1 Fonctions exécutives et vieillissement	2
1.2 Différences cognitives liées au sexe.....	4
1.3 Neuroprotection associée aux hormones sexuelles	10
1.4 Objectif de l'étude 1	17
1.5 Neuroplasticité	18
1.6 Entraînement de l'attention divisée	20
1.7 Objectif de l'étude 2	24
CHAPITRE I	
ARTICLE 1. Executive Functions in Men and Postmenopausal women	26
Abstract	29
Introduction	30
Method.....	35
Results	43
Discussion	48
Figure caption.....	57
References	59
CHAPITRE II	

ARTICLE 2. Differences Associated with Sex and the Use of Hormone Therapy in Cognitive Plasticity for Attentional Control in Adults over Fifty-Five Years Old.....		66
Abstract		69
Introduction		70
Method.....		75
Results		84
Discussion		91
References		97
Figure captions		110
CHAPITRE III		
DISCUSSION GÉNÉRALE.....		117
3.1 Différences liées au sexe et à l'HT dans les fonctions exécutives		118
3.2 Différences liées au sexe et à l'HT sur la plasticité cognitive associée au contrôle attentionnel.....		125
3.3 Limites de l'étude		133
CONCLUSION		135
RÉFÉRENCES		143

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE I

Figure 1 – Comparisons between task-set cost (ms) of each task of the visual dual-task for the three groups	58
---	----

CHAPITRE 2

Figure 1 - Flow diagram	111
Figure 2 - Mean reaction time (ms) for the training group in the 3 trial types (single-pure, single-mixed and dual-mixed) over the 5 training sessions.....	112
Figure 3 - Mean reaction time (ms) in the 3 trial types (single-pure, single-mixed and dual-mixed) as a function of pre- and post-training sessions, for a) the visual dual-task and b) the auditory dual-task....	113
Figure 4 - Task-set cost (a) and dual-task cost (b) of the visual dual-task for the 3 groups (HT users, never users and men) as a function of task	114
Figure 5 - Task-set cost of the auditory dual-task for the each group (HT users, never users and men) and intervention (training and control) as a function of pre- and post-training sessions.....	115
Figure 6 - Improvement scores for each group (HT users, never users and men) and intervention (training and control) for executive function measures.....	116

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE I

Table 1 – Means and standard deviations of demographic and screening measures and menopausal and hormone therapy data	54
Table 2 – Means and standard deviations for neuropsychological measures for all groups, F and P values for group effects and effect sizes for comparisons of interest.....	55
Table 3 – Mean reaction time (ms) and error rate (%) for each task and group in the three trial types (single-pure, single-mixed and dual-mixed) for the two dual-tasks.....	56

CHAPITRE 2

Table 1 - Mean and standard deviations for demographic, baseline general cognitive performance and menopause and HT information	104
Table 2 - Results of the ANOVA performed for reaction time (ms) for the training dual-task and results of the ANCOVA performed for reaction time (ms) visual and auditory dual-tasks.....	105
Table 3 - Percentage of errors data for the training group in the three trial types (single-pure, single-mixed and dual-mixed) over the five training sessions	106
Table 4 - Mean scores for executive function tasks for each group (HT users, never users and men) and intervention (cognitive training and control)	107
Tableaux supplémentaires:	
Table 5 - Mean reaction time (ms) for each group (HT users, never users and men) and intervention (training and control) for visual and auditory dual-tasks	108
Table 6 - Mean errors (%) for each group (HT users, never users and men) and intervention (training and control) for visual and auditory dual-tasks.....	109

LISTE DES ABRÉVIATIONS

En français

ACV	Accident cérébral vasculaire
HT	Hormonothérapie
ECR	Essais cliniques randomisés
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
EDG	Échelle de Dépression Gériatrique
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
SIM	Société Internationale de Ménopause
TCC	Traumatisme crânien cérébral

En anglais

ANOVA	Analysis of variance
ANCOVA	Analysis of covariance
BMI	Body Mass Index
GDS	Geriatric Depression Scale
HT	Hormone therapy
IMS	International Menopause Society
M	Mean
MMSE	Mini Mental State Examination
MRS	Menopause Rating Scale
MRT	Mental Rotation Task
ms	Millisecond
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RT	Reaction time
SD	Standard Deviation
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale
WHI	Women's Health Initiative

LISTE DES SYMBOLES

En anglais

d	Cohen's measure of sample effect size
df	Degrees of freedom
$F(v_1, v_2)$	F with v_1 and v_2 degrees of freedom
η^2_p	Partial Eta Squared

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE A – Preuve de soumission de l'article 1	137
ANNEXE B – Preuve de soumission de l'article 2	139
ANNEXE C – Figure présentant les différences liées au sexe dans les effets de la priorisation sur les performances en tâche double chez des jeunes et des aînés	141

RÉSUMÉ

Il existe des différences cognitives liées au sexe bien connues et observées chez des populations de tous âges. Notamment, les femmes surpassent généralement les hommes en mémoire épisodique alors que l'inverse est observé au niveau des habiletés visuo-spatiales. En revanche, l'étude des différences entre les sexes en ce qui a trait aux fonctions exécutives demeure sous étudiée. Les fonctions exécutives sont essentielles pour un fonctionnement quotidien adéquat chez les personnes âgées, mais elles déclinent avec l'avancée en âge. Les hormones sexuelles jouent un rôle crucial dans le dimorphisme sexuel associé aux différences cognitives entre les sexes. Au cours du vieillissement, la chute des hormones sexuelles diffère entre les hommes et les femmes. De fait, la chute d'œstrogène chez les femmes est drastique à la ménopause, alors que la baisse de testostérone, dont une partie est convertie en œstrogène, est beaucoup plus graduelle et lente chez les hommes. En ce sens, l'utilisation d'hormonothérapie (HT) chez des femmes ménopausées a été associée à des effets bénéfiques sur les fonctions exécutives.

L'objectif de la première étude consistait à examiner les différences liées au sexe et à l'HT chez des personnes âgées de 55 à 65 ans dans les performances à différentes tâches exécutives. Vingt-neuf femmes ayant pris de l'HT à la ménopause (HT utilisatrices), 29 femmes n'ayant jamais utilisé d'HT (non utilisatrices) et 30 hommes ont effectué des tâches évaluant l'alternance (tâche nombre-lettre), la mise à jour (2-back), l'inhibition (Stroop), l'attention divisée visuelle (tâche double informatisée) et l'attention divisée auditive (tâche double informatisée). Les résultats ont révélé que les hommes performaient mieux que les non utilisatrices aux tâches d'alternance et de mise à jour. Les HT utilisatrices ont réalisé la tâche de mise à jour plus rapidement que les non utilisatrices. Enfin, les HT utilisatrices ont montré une meilleure capacité d'attention divisée visuelle, comparativement aux hommes et aux non utilisatrices. En somme, les résultats de la première étude suggèrent que les différences liées au sexe sont spécifiques à certaines fonctions exécutives et qu'elles sont influencées par l'utilisation d'HT.

La capacité de plasticité cognitive demeure même à un âge avancé. Le déclin de l'attention divisée lié à l'âge peut avoir des conséquences sérieuses sur la vie quotidienne des personnes âgées. Des entraînements en tâche double ont été développés et démontrés efficaces pour améliorer les capacités d'attention divisée chez des personnes âgées. À ce jour, les différences liées au sexe et à l'HT dans les effets d'un entraînement en tâche double demeurent peu connues. Dans la seconde étude de la présente thèse, nous avons examiné les différences liées au sexe et à l'HT sur la plasticité cognitive associée au contrôle attentionnel chez des personnes âgées de 55 à 65 ans. Les mêmes participants que ceux de l'étude 1 ont été assignés

aléatoirement à un entraînement en tâche double ou à un groupe contrôle. Afin de contrôler pour la stimulation cognitive générale et les contacts sociaux, nous avons utilisé un groupe contrôle actif dans lequel les participants apprenaient à effectuer des recherches sur Internet. Nous avons comparé les performances des HT utilisatrices, des non utilisatrices et des hommes à des tâches évaluant les fonctions exécutives, avant et après les interventions. Les résultats ont démontré des différences liées au sexe et à l'HT dans les effets d'entraînement en tâche double. De fait, l'amélioration du coût situationnel à la tâche double auditive et du coût d'alternance à la tâche nombre-lettre étaient plus marquée chez les non utilisatrices que chez les hommes et les HT utilisatrices, suite à l'entraînement en tâche double. Les non utilisatrices du groupe contrôle ont également amélioré leurs performances à la tâche d'alternance. Les hommes ont montré un coût situationnel et un coût de coordination plus élevé pour une tâche que pour l'autre en attention divisée visuelle, suggérant l'utilisation de stratégies de priorisation. Néanmoins, l'entraînement en tâche double n'a pas permis d'équilibrer les coûts attentionnels entre les deux tâches chez les hommes.

En somme, les résultats de nos deux études suggèrent des différences liées au sexe et à l'HT en alternance, en mise à jour et en attention divisée. De plus, il semble que le niveau de base en alternance et en attention divisée influence les effets d'un entraînement en tâche double. Conséquemment, adapter les interventions cognitives en fonction des différences individuelles pourrait aider à optimiser les effets d'entraînement.

Mots clés : Vieillissement cognitif, fonctions exécutives, attention divisée, différences liées au sexe, hormonothérapie, entraînement cognitif, plasticité cognitive.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Au Canada, on estime que plus du quart de la population sera âgé de plus de 65 ans en 2036 (Statistique Canada, 2010). L'âge est le premier facteur de risque de démence et les prévisions récentes indiquent que le nombre de cas de démence pourrait doubler d'ici 2038 ("Raz-de-marée: Impact de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada," 2010). Qui plus est, la prévalence de la démence tous types confondus est plus élevée chez les femmes comparativement aux hommes (Lobo et al., 2000) et l'incidence des cas de maladie d'Alzheimer est également plus élevée chez les femmes que chez les hommes (Andersen et al., 1999). À l'heure actuelle, peu de traitements se sont avérés efficaces pour guérir ou prévenir la démence et l'étude des différences cognitives liées au sexe au cours du vieillissement normal pourrait contribuer à mieux comprendre les enjeux relatifs à la santé cognitive des hommes et des femmes au cours du vieillissement pathologique. Dans plusieurs types de démence dont la maladie d'Alzheimer, la démence fronto-temporale, la démence vasculaire et la démence à corps de Lewy, les fonctions exécutives sont souvent touchées sévèrement (Johns et al., 2009; Perry & Hodges, 1999; Roman, 2003).

Le vieillissement normal peut lui aussi être associé à un déclin cognitif et des travaux récents ont montré que les fonctions exécutives sont affectées par le vieillissement normal. (Verhaeghen, 2011; Verhaeghen & Cerella, 2002). Le déclin des fonctions exécutives au cours du vieillissement normal et pathologique est associé à des dommages dans les tissus cérébraux du cortex et de la matière blanche dans les régions préfrontales (Dennis & Cabeza, 2008; Gunning-Dixon & Raz, 2003; Resnick, Pham, Kraut, Zonderman, & Davatzikos, 2003).

1.1 Fonctions exécutives et vieillissement

Un fonctionnement exécutif adéquat est essentiel pour l'exécution de tâches cognitives nouvelles et complexes exigeant un effort mental considérable (Miyake et al., 2000; Stuss & Alexander, 2000). Selon plusieurs auteurs et selon certains travaux issus d'analyses factorielles, les fonctions exécutives peuvent être fractionnées en sous composantes plus ou moins indépendantes les unes des autres (Engle, Tuholski, Laughlin, & Conway, 1999; Miyake et al., 2000; Verhaeghen, 2011). À cet égard, 4 composantes exécutives sont identifiées dans la présente thèse.

D'abord, *l'alternance* représente la capacité à alterner rapidement son attention entre deux tâches. Par exemple, durant une préparation de repas, la personne âgée doit alterner plusieurs étapes différentes et mobiliser les ressources mentales appropriées à chacune des tâches en question de manière flexible (Monsell, 2003). Dans la littérature scientifique anglophone, cela réfère au concept de « task-set ». En second lieu, la *mise à jour* est la capacité à maintenir en mémoire immédiate une information qui devra éventuellement être remplacée par une nouvelle information. L'information pertinente à la tâche en cours devient éventuellement désuète et doit être remplacée par une nouvelle information davantage pertinente. Ainsi, la mémoire de travail est impliquée dans la mise à jour, via une manipulation mentale des informations requises pour réaliser la tâche. La mise à jour représente une activité mentale complexe, puisque la tâche nécessite un ajustement constant quant à la pertinence de l'information devant être maintenue active en mémoire de travail. Ce concept de mise à jour est fréquemment évalué en recherche à l'aide de la tâche N-back. La troisième composante identifiée est *l'inhibition*, représentant la capacité à stopper ou à empêcher une réponse automatique. Par exemple, en situation de conduite automobile, une personne âgée doit freiner rapidement lorsqu'elle voit un individu traverser soudainement la rue et immédiatement inhiber son comportement automatique de poursuivre sa route. La dernière composante exécutive est *l'attention divisée*, soit la capacité à réaliser deux tâches simultanément en partageant des

ressources attentionnelles limitées. Par exemple, en conduite automobile, lorsqu'un individu ajuste les commandes de sa radio, il partage ses ressources attentionnelles entre le contrôle de la radio et le maintien d'une conduite prudente. D'une manière importante pour l'étude du vieillissement cognitif, des études ont démontré que ces différentes composantes exécutives sont affectées différemment au cours du vieillissement normal. Certains auteurs ont étudié les effets de l'âge sur les fonctions exécutives par une démarche statistique utilisant les graphiques de Brinley et permettant d'évaluer la relation entre les performances des jeunes et celles des aînés. (Verhaeghen, 2011; Verhaeghen & Cerella, 2002; voir Verhaeghen, Steitz, Sliwinski, & Cerella, 2003 pour une méta-analyse sur la tâche double). Les résultats des méta-analyses de Verhaeghen, (2002, 2003) indiquent que l'attention divisée et l'alternance représentent les fonctions exécutives qui déclinent le plus avec l'âge et ce, au delà du ralentissement du traitement de l'information lié à l'âge.

À la lumière de ce qui précède, il s'avère particulièrement important d'étudier les fonctions exécutives dans le vieillissement normal, notamment l'attention divisée et alternée, d'autant plus que ces fonctions cognitives sont impliquées dans une multitude d'activités de la vie quotidienne telles que la conduite automobile, la préparation des repas ou encore de parler en marchant. Plusieurs études portant sur le lien entre le fonctionnement exécutif et la marche ont démontré que le déclin de l'attention divisée peut avoir des conséquences sérieuses sur le fonctionnement quotidien. Par exemple, une recherche de Yogev-Seligmann, Hausdorff, et Giladi, (2008) révèle que le risque de détérioration de la démarche augmente significativement avec l'âge et dans un contexte d'attention divisée. De plus, la détérioration de la démarche en situation de tâche double est observée lorsque les participants doivent prioriser la marche (Yogev-Seligmann et al., 2010). Ainsi, le déclin cognitif n'affecterait pas seulement les stratégies de priorisation, mais également les capacités de flexibilité d'allocation des ressources attentionnelles entre deux tâches. Il existe d'ailleurs un lien entre la baisse d'efficacité de l'attention

divisée chez les aînés et un risque de chutes accru (Springer et al., 2006). En ce sens, le paradigme de tâche double « parler en marchant » constitue un indicateur fiable et valide du risque de chutes chez des aînés sains (Verghese et al., 2002). Tous ces résultats suggèrent un lien étroit entre l'efficacité des fonctions exécutives et le risque de chutes. Au Québec, environ 30 % des personnes âgées de plus de 65 ans et vivant à domicile chutent chaque année et les troubles cognitifs augmentent le risque de chutes chez les aînés (Gagnon & Lafrance, 2011). En regard aux différences liées au sexe, les femmes âgées sont davantage à risque de chutes que les hommes et ce, même lorsque les facteurs sociaux et physiques sont contrôlés (Close, Lord, Menz, & Sherrington, 2005; Lee, Kwok, Leung, & Woo, 2006; O'Loughlin, Robitaille, Boivin, & Suissa, 1993).

En somme, les fonctions exécutives sont touchées précocement dans le vieillissement cognitif normal et pathologique et elles jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement quotidien. La littérature scientifique est moins claire en ce qui a trait aux différences liées au sexe en attention divisée dans le vieillissement. Dans une perspective préventive, il s'avère essentiel de mieux comprendre les différences individuelles dont celles liées au sexe dans le fonctionnement exécutif chez les personnes âgées, afin d'intervenir adéquatement.

1.2 Différences cognitives liées au sexe

Dans la littérature scientifique, on retrouve de nombreuses évidences empiriques indiquant des différences cognitives entre les hommes et les femmes de tous les groupes d'âge (Halpern, 2000; Hamilton, 2008). Bien qu'au niveau de l'intelligence générale les habiletés mentales soient équivalentes entre les deux sexes, des différences sont observées entre les hommes et les femmes pour certaines fonctions cognitives spécifiques. De manière générale, les femmes surpassent les hommes aux tâches évaluant la fluidité verbale et la mémoire épisodique verbale (Herlitz, Nilsson,

& Backman, 1997; Hyde & Linn, 1988; Ragland, Coleman, Gur, Glahn, & Gur, 2000), alors qu'aux tâches évaluant les habiletés spatiales, les hommes montrent des résultats supérieurs à ceux des femmes (Peters, 2005; Voyer, Voyer, & Bryden, 1995).

Les différences liées au sexe continuent néanmoins d'être fréquemment écartées des études en neurosciences. Or, dans une revue de littérature publiée dans *Nature Reviews*, Larry Cahill (2006) rapporte que les développements récents en imagerie cérébrale ont permis un essor de recherches démontrant des différences notables liées au sexe sur les plans neuroanatomique et neurofonctionnel. Par exemple, dans une étude d'imagerie par résonance magnétique (IRM), Goldstein et al., (2001) démontre des différences structurales liées au sexe dans plusieurs régions du cortex cérébral adulte. Par exemple, les hippocampes, des structures associées à la mémoire et à l'apprentissage, seraient plus volumineux chez les hommes que chez les femmes, après ajustement du volume cérébral total. Les hommes présenteraient aussi un volume plus élevé du cortex frontal médial et de l'amygdale, indépendamment du volume cérébral total. Inversement, les femmes montreraient un volume plus élevé du cortex frontal et du cortex paralimbique médial. Une étude récente utilisant l'IRM de diffusion a révélé des différences liées au sexe dans la connectivité cérébrale (Ingalhalikar et al., 2013). En effet, le cerveau des hommes présenterait une connectivité corticale intrahémisphérique accentuée, alors que le cerveau des femmes montrerait une connectivité interhémisphérique plus marquée. Le dimorphisme sexuel généralement associé aux différences cognitives entre les hommes et les femmes apparaît surtout dans les aspects neurofonctionnels dont la neurotransmission et la réponse métabolique. Parmi les différences neurofonctionnelles liées au sexe, notons l'action des hormones sexuelles, dont l'œstrogène, qui s'avère cruciale (Brinton, 2009; Cahill, 2006; Genazzani, Pluchino, Luisi, & Luisi, 2007). L'œstrogène est associée à plusieurs mécanismes de neuroplasticité dont la capacité à moduler l'excitabilité des neurones hippocampiques, à modifier la structures dendritique et à

augmenter la réceptivité des récepteurs NMDA (Brinton, 2009). Le cortex préfrontal est l'une des régions particulièrement affectée par le dimorphisme sexuel associé aux hormones sexuelles (Cahill, 2006). En fait, il s'agit de l'une des régions dans laquelle la concentration de récepteurs d'œstrogène est la plus élevée dans le cerveau humain (Brinton, 2009; Genazzani et al., 2007). En considération de ce qui précède, des différences liées au sexe pourraient être attendues dans les performances à des tâches cognitives évaluant les fonctions dites « frontales ».

La mémoire de travail repose sur l'intégrité du cortex préfrontal (Braver & West, 2008). Speck et al., (2000) ont étudié les différences comportementales et neurofonctionnelles liées au sexe dans les performances à une tâche de mémoire de travail. Dix-sept jeunes adultes ont participé à une session d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) pendant laquelle une tâche de N-back était exécutée. Les résultats comportementaux ont indiqué un taux de bonnes réponses significativement plus élevé chez les femmes comparativement aux hommes. Par contre, le taux de bonnes réponses supérieur des femmes a été obtenu au profit d'un temps de réaction plus élevé. Le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex pariétal et l'aire motrice supplémentaire étaient activés chez les hommes et les femmes durant la tâche de mémoire de travail. Les hommes montraient une activation soit bilatérale, soit prédominante dans l'hémisphère droit, alors que les femmes montraient une activation plus élevée dans l'hémisphère gauche comparativement aux régions controlatérales droites. Ces différences observées dans le patron d'activation cérébrale des hommes et des femmes durant la tâche de mémoire de travail pourraient s'expliquer, entre autres, par l'utilisation de stratégies différentes durant l'exécution de la tâche. Une hypothèse soulevée est que les femmes utiliseraient des stratégies verbales et les hommes utiliseraient des stratégies visuelles.

L'attention divisée repose aussi sur l'intégrité des régions préfrontales (Herath, Klingberg, Young, Amunts, & Roland, 2001). En situation de tâche double, certaines études suggèrent des différences liées au sexe dans les performances des personnes

âgées. Dans une étude récente menée par Hollman et al. (2011), des hommes et des femmes âgés de 65 ans et plus, sains et à faible risque de chutes, ont exécuté séparément et simultanément deux tâches, soit marcher et épeler des mots à l'envers. Les résultats montrent qu'en situation d'attention divisée, la variabilité des foulées, un indicateur de la stabilité de la démarche et un facteur permettant de prédire les chutes, était plus élevée dans le groupe d'hommes que dans le groupe de femmes. Aucune différence liée au sexe n'était observée en condition simple. De tels résultats suggèrent que les hommes pourraient être plus à risque de chutes dans un contexte d'attention divisée. Néanmoins, ces résultats ne permettent pas de préciser la contribution de différences spécifiques entre les sexes dans les capacités de partage des ressources attentionnelles. À ce propos, Munro et al. (2012) ont vérifié les différences liées au sexe chez des aînés dans les performances à une batterie cognitive incluant plusieurs tâches exécutives. Les participants étaient âgés de 67 à 89 ans et ont exécuté le Test Bref d'Attention évaluant l'attention divisée auditive, le Traçé A et B évaluant l'attention alternée et la fluidité verbale alphabétique et catégorielle mesurant les fonctions langagières et exécutives. Dans cette étude, les hommes ont obtenu des scores plus élevés que les femmes en fluidité verbale phonologique, alors que les performances des hommes et des femmes étaient équivalentes aux tâches d'attention divisée auditive, d'alternance et de fluidité verbale catégorielle.

Des paradigmes de tâche double sont utilisés dans certaines études portant sur la conduite automobile. Hancock, Lesch, & Simmons, (2003) ont évalué les effets de l'âge et du sexe durant une tâche double en contexte de conduite automobile. Dix-neuf jeunes adultes (25-36 ans) et dix-sept personnes âgées (55-65 ans) devaient conduire une voiture sur un parcours incluant des simulations d'intersections et d'obstacles. Les participants devaient exécuter une tâche à l'approche de l'intersection selon trois types de conditions. En condition de distraction, les participants devaient répondre au cellulaire. En condition de freinage, ils devaient freiner le plus rapidement possible. En condition double, les participants devaient

exécuter les deux tâches simultanément, soit freiner rapidement tout en répondant au cellulaire. Les résultats révèlent un effet d'âge spécifique à la condition double. Ainsi, lorsque les participants plus âgés doivent répondre au cellulaire, ils prennent plus de temps à freiner comparativement aux jeunes adultes. Cet effet d'âge n'est pas observé en condition simple de freinage. En ce qui a trait aux différences liées au sexe, les femmes âgées sont plus affectées que les hommes âgés en situation double et cet effet du sexe n'est pas observé chez les jeunes adultes.

Dans une autre recherche, Goddard, Dritschel, & Burton (1998) ont étudié les différences liées au sexe en contexte de tâche double chez des jeunes adultes. Dans leur étude, les participants ont exécuté simultanément une tâche de récupération en mémoire autobiographique et une tâche de résolution de problèmes à deux niveaux de difficulté. La tâche de résolution de problèmes consistait à une tâche informatisée de catégorisation de cartes à quatre choix de réponses, une tâche dans laquelle les hommes et les femmes montrent généralement des performances comparables. Le niveau facile n'impliquait ni changement de catégorie, ni rétroaction. Au niveau plus difficile, des changements de catégories étaient ajoutés, ainsi qu'une rétroaction immédiate sur les erreurs et un délai variable de présentation des stimuli. Les résultats de cette étude indiquent qu'en situation d'attention divisée, les femmes montrent une performance plus faible comparativement aux hommes.

En somme, les résultats des études antérieures sur les différences liées au sexe dans les performances en attention divisée tendent à démontrer que les effets de l'interférence créée par une situation de tâche double durant la marche sont plus marqués pour les hommes âgés que pour les femmes âgées. L'effet inverse est observé en conduite automobile chez des personnes âgées et en résolution de problèmes chez des jeunes adultes. La variabilité des types de tâches doubles utilisées dans les études pourrait expliquer, du moins en partie, les résultats contradictoires observés. Qui plus est, certaines tâches cognitives utilisées dans les études en attention divisée sont des tâches cliniques ayant été développées avant tout pour

mesurer des déficits cognitifs chez des populations pathologiques (p. ex. le Test Bref d'Attention). Or, ces tâches cliniques peuvent ne pas posséder la sensibilité suffisante pour détecter, chez des populations de personnes âgées saines, des effets au niveau des processus cognitifs spécifiques impliqués en attention divisée.

Une série d'études menées par Bherer et al. (2005b, 2006, 2008) a conduit au développement de tâches doubles informatisées permettant d'isoler des processus cognitifs spécifiques impliqués dans les performances en attention divisée. Deux coûts attentionnels distincts et impliqués dans l'habileté à partager son attention entre deux tâches peuvent être mesurés avec ce type de tâche double. D'abord, la performance en attention divisée nécessite une préparation mentale permettant de maintenir les associations stimulus-réponses des tâches en mémoire de travail, ce qui correspond au *coût situationnel* (en anglais *task-set cost*). Dans un deuxième temps, la performance en attention divisée requiert de coordonner la perception des stimuli avec la réponse motrice appropriée, ce qui réfère au *coût de coordination* (en anglais *dual-task cost*). Ces deux coûts attentionnels permettent de mesurer des construits différents, mais complémentaires, dans les performances en tâche double.

Afin de mesurer le coût situationnel et le coût de coordination, trois types d'essais sont généralement inclus dans ce type de tâche double informatisée. Premièrement, lors des essais simple-pures, les participants répondent à une seule tâche à la fois dans un même bloc. Ensuite, lors des essais simple-mixtes, des stimuli de chacune des deux tâches apparaissent dans le même bloc, mais un seul stimulus est toujours présenté à la fois. Enfin, dans les essais double-mixtes, les participants exécutent les deux tâches simultanément. Le coût situationnel est mesuré en calculant la différence entre la moyenne des essais simple-mixtes et simple-pures. Quant au coût de coordination, il est mesuré en calculant la différence entre la moyenne des essais double-mixtes et simple-mixtes. Il a été démontré que les 2 coûts attentionnels étaient plus marqués chez les aînés que chez les jeunes adultes (Bherer et al., 2005b). Toutefois, après avoir contrôlé statistiquement pour la vitesse de traitement de

l'information, l'effet d'âge semble diminuer, suggérant une contribution significative de la vitesse de traitement dans les performances en tâche double (Bherer et al., 2005a, 2006).

Dans une autre étude, Strobach, Frensch, Muller, & Schubert, (2012) ont utilisé une tâche double similaire à celle utilisée par Bherer et al., (2005a), incluant trois types d'essais (simple-pure; simple-mixte et double-mixte), auprès d'un échantillon de jeunes adultes et de personnes âgées. Les résultats de l'étude de Strobach et al., (2012) indiquent un effet d'âge significatif pour les deux coûts attentionnels, soit le coût situationnel et le coût de coordination. Ainsi, ces résultats suggèrent que les personnes âgées montrent plus de difficultés que les jeunes à coordonner l'exécution de deux tâches présentées simultanément. À notre connaissance, les différences liées au sexe en attention divisée dans le vieillissement normal n'ont jamais été étudiées à l'aide d'une tâche double informatisée permettant d'isoler les processus cognitifs sous-jacents.

1.3 Neuroprotection associée aux hormones sexuelles

La santé cognitive des hommes et des femmes âgés est influencée par les fluctuations hormonales se produisant au cours du vieillissement, notamment la chute du taux d'œstrogène chez les deux sexes et ses conséquences sur le système nerveux central (Janicki & Schupf, 2010; Sherwin, 2003, 2006). Les fluctuations hormonales au cours du vieillissement diffèrent entre les hommes et les femmes. En effet, alors que chez les femmes la ménopause est associée à une chute drastique du taux d'œstrogène, la production de testostérone chez les hommes ne cesse jamais totalement. De plus, une partie de la testostérone chez les hommes est transformée en œstradiol par l'enzyme aromatasase. Conséquemment, le taux d'œstrogène peut être jusqu'à deux fois plus élevé chez les hommes âgés que chez les femmes ménopausées (Fukai et al., 2009). Sur le plan du vieillissement normal, l'étude de Fukai et al., (2009), menée auprès de

personnes âgées entre 70 et 95 ans, montre une corrélation positive et indépendante de l'âge entre le taux d'œstrogène et le fonctionnement cognitif (évalué par le « Hasegawa Dementia Scale ») chez les hommes, mais pas chez les femmes. D'après les auteurs de cette étude, les niveaux d'œstrogène chez les femmes seraient trop faibles pour qu'une corrélation entre le niveau d'œstrogène endogène et la cognition puisse être observée. Les résultats d'une méta analyse récente sur les différences cognitives liées au sexe chez des personnes âgées souffrant de la maladie d'Alzheimer révèlent que les hommes performant mieux à des tâches de mémoire épisodique et sémantique, à des tâches visuo-spatiales et à des tâches verbales, comparativement aux femmes (Irvine, Laws, Gale, & Kondel, 2012). Ni la sévérité de la démence, ni l'âge, n'expliquaient l'avantage des hommes observé dans cette méta-analyse. L'hypothèse d'un effet de la déplétion du taux d'œstrogène sur la cognition chez les femmes ménopausées est suggérée pour expliquer, du moins en partie, la détérioration cognitive plus marquée observée chez les femmes dans le vieillissement pathologique.

Si les hommes atteints de la maladie d'Alzheimer surpassent les femmes en mémoire épisodique alors que l'inverse est généralement observé dans le vieillissement normal, cela suggère un déclin cognitif plus prononcé pour les femmes que pour les hommes. Les conclusions des recherches sur les différences de sexe dans le déclin cognitif normal lié à l'âge sont peu homogènes. D'une part, le déclin cognitif dans le vieillissement normal apparaît comparable entre les hommes et les femmes selon certaines études (de Frias, Nilsson, & Herlitz, 2006; van Hooren et al., 2007). D'autres part, certaines recherches révèlent que le déclin cognitif normal lié à l'âge est plus marqué chez les femmes que chez les hommes (Meinz & Salthouse, 1998; Proust-Lima et al., 2008; Read et al., 2006).

De manière intéressante pour l'étude du vieillissement cognitif, certains auteurs suggèrent que la chute du taux d'œstrogène chez les femmes à la ménopause peut avoir des effets délétères sur les fonctions cognitives reposant sur l'intégrité des

régions préfrontales et hippocampiques, étant donné les concentrations élevées de récepteurs d'œstrogène dans ces régions cérébrales (Brinton, 2009; Genazzani et al., 2007). Conséquemment, nous pourrions nous attendre à un effet de l'hormonothérapie (HT) sur le volume cérébral dans les régions préfrontales et hippocampiques. À cet égard, une étude récente a révélé que les femmes ménopausées qui utilisaient l'HT présentaient un volume hippocampique droit plus élevé comparativement aux femmes n'ayant jamais pris d'HT, aux hommes et aux femmes ayant pris de l'HT dans le passé (Lord, Buss, Lupien, & Pruessner, 2008). Les utilisatrices d'HT montraient aussi un volume hippocampique gauche plus élevé comparativement aux hommes (Lord et al., 2008). En plus des hippocampes, la prise d'HT est associée à un volume cérébral plus élevé dans les régions corticales frontales, pariétales et occipitales (Boccardi et al., 2006). Qui plus est, plusieurs études ont révélé une association entre la prise d'HT et les corrélats neurofonctionnels (voir Bayer & Hausmann, 2011, pour une revue complète et récente). Par exemple, dans une étude réalisée par Bayer et Erdmann (2008), les utilisatrices d'HT présentaient une activation davantage bilatérale que les non utilisatrices durant une tâche de décision lexicale et de reconnaissance de visage, un phénomène fréquemment interprété comme une activation compensatrice du déclin neurofonctionnel dans les études sur le vieillissement cognitif (Cabeza, 2002). Bref, les données récentes suggèrent que l'HT pourrait influencer le volume cérébral et l'asymétrie cérébrale fonctionnelle.

L'hypothèse selon laquelle l'œstrogène affecte la cognition au cours du vieillissement normal est loin de faire l'unanimité chez les chercheurs. Si cette dernière hypothèse s'avère exacte, une baisse des performances cognitives devrait être observée chez les femmes durant la période de transition à la ménopause. Or, les données scientifiques actuelles indiquent des résultats contradictoires. D'une part, des recherches menées auprès de femmes démontrent que la période de transition à la ménopause est associée à une baisse de la mémoire épisodique (Thilers, Macdonald, Nilsson, &

Herlitz, 2010), de la planification (Elsabagh, Hartley, & File, 2007), de l'attention alternée (Elsabagh et al., 2007), de la fluidité verbale (Fuh, Wang, Lee, Lu, & Juang, 2006) et des habiletés visuo-spatiales (Thilers et al., 2010). D'autre part, d'autres études indiquent une absence de déclin de la mémoire épisodique (Elsabagh et al., 2007; Fuh et al., 2006; Herlitz, Thilers, & Habib, 2007), de la mémoire visuelle (Fuh et al., 2006), de la fluidité verbale (Elsabagh et al., 2007; Herlitz et al., 2007), de l'attention soutenue (Elsabagh et al., 2007), de l'attention alternée (Fuh et al., 2006) et des habiletés visuo-spatiales (Herlitz et al., 2007) durant la période de transition à la ménopause.

À l'heure actuelle, les études les plus convaincantes quant à une association entre l'œstrogène et la cognition sont celles qui montrent des effets bénéfiques de l'HT sur la cognition chez les femmes ménopausées. La mémoire verbale et les fonctions exécutives représentent les domaines cognitifs ayant été le plus étudiés. La plupart des études transversales ont démontré un effet bénéfique de l'HT chez les femmes ménopausées à des tâches de mémoire épisodique (Jacobs et al., 1998; Yonker et al., 2006), de mémoire de travail (Duff & Hampson, 2000; Keenan, Ezzat, Ginsburg, & Moore, 2001; Miller, Conney, Rasgon, Fairbanks, & Small, 2002), de mémoire de la source (Wegesin & Stern, 2007), d'attention (Schmidt et al., 1996), de fluidité verbale (Kimura, 1995; MacLennan et al., 2006; Miller et al., 2002; Yonker et al., 2006), des fonctions exécutives (see Keenan et al., 2001; Maki & Sundermann, 2009, for a review; Wegesin & Stern, 2007) et de vitesse psychomotrice (MacLennan et al., 2006; see Sherwin, 2006, for a complete review). En revanche, d'autres études n'ont pas trouvé d'association entre la prise d'HT et la cognition chez les femmes ménopausées (Grigorova & Sherwin, 2006).

Les résultats des essais cliniques randomisés (ECR) sont davantage controversés que ceux des études transversales. En effet, bien que certains ECRs indiquent un effet bénéfique de l'HT sur la cognition chez les femmes ménopausées (Bagger, Tanko, Alexandersen, Qin, & Christiansen, 2005; Duka, Tasker, & McGowan, 2000; Joffe et

al., 2006; Krug, Born, & Rasch, 2006; Maki & Sundermann, 2009), plusieurs autres révèlent une absence d'association entre la prise d'HT et la cognition chez les femmes ménopausées (Barrett-Connor & Kritz-Silverstein, 1993; Dumas, Kutz, Naylor, Johnson, & Newhouse, 2010; Resnick et al., 2009; Yaffe et al., 2006). Enfin, certains ECRs démontrent même une augmentation du risque de déclin cognitif chez les femmes ménopausées qui utilisent l'HT, comparativement aux non utilisatrices (Espeland et al., 2004; Maki, Gast, Vieweg, Burriss, & Yaffe, 2007; Rapp et al., 2003; Shumaker et al., 2004; Shumaker et al., 2003).

Toutefois, quelques nuances s'imposent. Plusieurs recherches ayant montré un effet délétère de l'HT sur la cognition proviennent de l'étude Women's Health Initiative (WHI) menée auprès de femmes ménopausées et qui visait à évaluer les effets de l'HT sur la santé cardiovasculaire, les fractures, le cancer du sein et colorectal ainsi que sur les troubles cognitifs. Cette étude a publié, en 2002, des résultats préliminaires ayant marqué significativement les opinions publiques et scientifiques au sujet des risques et des bénéfices de l'HT, notamment sur la cognition. L'étude WHI a montré que l'HT était associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer et de trouble cognitif léger (Shumaker et al., 2004; Shumaker et al., 2003), ainsi qu'à une détérioration du fonctionnement cognitif global (Espeland et al., 2004). L'arrêt prématuré de l'étude a engendré un état de peur généralisée face à l'utilisation d'HT et ce, à une échelle internationale, allant même jusqu'à faire taire presque complètement les évidences scientifiques antérieures quant à un effet bénéfique de l'HT sur la cognition. Pourtant, les premières conclusions tirées de l'étude WHI n'ont pas considéré le fait que les femmes de cette étude étaient âgées de plus de 65 ans et qu'elles étaient ménopausées depuis plus d'une décennie au moment de leur entrée dans l'étude.

Afin de réconcilier les divergences de résultats obtenus entre les études à propos des effets de l'HT sur la santé des femmes ménopausées, plusieurs chercheurs et experts dans le domaine ont révisé les données scientifiques et ont proposé des interprétations

plus nuancées. L'hypothèse d'une période critique d'initiation de l'HT a été notamment proposée pour expliquer les résultats contradictoires (MacLennan, 2007; MacLennan et al., 2006; Sherwin, 2005, 2007). Selon cette hypothèse, la prise d'HT autour de l'âge de la ménopause pourrait être associée à des effets bénéfiques sur la santé cardio-vasculaire, l'ostéoporose et la cognition, alors qu'un début tardif pourrait au contraire avoir des effets néfastes. Des études récentes sur les effets de l'HT sur la cognition ont obtenu des résultats en faveur de cette hypothèse. Par exemple, MacLennan et al. (2006) ont évalué l'effet du moment d'initiation de l'HT sur les performances cognitives auprès d'un échantillon de 428 femmes âgées de plus de 60 ans. Dans cette étude, les fonctions cognitives évaluées étaient le fonctionnement cognitif général (MMSE), l'attention (Tracés A et B), la mémoire épisodique (CERAD), la fluidité alphabétique et catégorielle et l'accès lexical (Test de Dénomination de Boston). Les participantes de l'étude ont été divisées selon un début précoce d'utilisation, soit avant 56 ans dans le cas d'une ménopause naturelle ou dans les 5 ans suivant l'hystérectomie et l'ovariectomie bilatérale, ou selon un début tardif, soit après ces mêmes délais. Corroborant l'hypothèse d'une période critique d'initiation, les femmes ayant débuté l'HT tôt après la ménopause ont obtenu des meilleurs résultats au MMSE que celles ayant débuté tardivement. Les femmes ayant débuté l'HT tôt après la ménopause étaient également meilleures que les non utilisatrices au Tracé A et en fluidité verbale. Enfin, les résultats ont montré que les femmes ayant débuté l'HT tardivement performaient moins bien que les non utilisatrices au MMSE et en fluidité verbale, sauf pour le groupe de 70-79 ans. Ces résultats suggèrent que l'utilisation de l'HT autour de la ménopause est bénéfique pour la cognition, mais qu'un début tardif de traitement est associé à des performances cognitives plus faibles. Selon une récente revue de littérature, les conclusions des recherches menées jusqu'à présent supportent l'hypothèse d'une période critique d'initiation de l'HT pour des effets bénéfiques sur la cognition (Maki, 2013).

En considération des résultats des études sur l'association entre l'HT et la santé des femmes ménopausées, une table de travail regroupant un grand nombre d'experts dans le domaine de la ménopause ont revu les données scientifiques disponibles. La Société Internationale de Ménopause (SIM) a publié des recommandations à partir des conclusions émises par ce groupe de travail (Pines et al., 2007; Sturdee et al., 2011). Conformément à l'hypothèse de la période critique, la SIM recommande l'HT chez les femmes symptomatiques à l'âge de la ménopause et indique que le rapport coût/bénéfice diffère selon l'âge des femmes. En effet, avant l'âge de 60 ans, l'HT peut être utilisée de manière sécuritaire dans le but de réduire les symptômes vasomoteurs (ex. : bouffées de chaleur), de prévenir l'ostéoporose et d'augmenter la qualité de vie et la sexualité chez les femmes. L'initiation de l'HT à l'âge de la ménopause peut également être efficace dans la prévention des maladies cardiovasculaires, du cancer du côlon et de la maladie d'Alzheimer. En contrepartie, la SIM indique que le risque de cancer du sein associé avec la prise d'HT est de moins de 0.1% par année et que la prise d'HT peut augmenter le risque d'ACV après l'âge de 60 ans. En somme, il apparaît actuellement que la littérature scientifique tend à valider l'hypothèse d'une période critique d'initiation de l'HT pour des effets bénéfiques sur les différents systèmes de l'organisme.

En somme, plusieurs recherches suggèrent que la prise d'HT chez les femmes autour de l'âge de la ménopause est associée à des effets neuroprotecteurs sur la mémoire et les fonctions exécutives. Considérant qu'au cours du vieillissement, la chute d'hormones sexuelles est plus prononcée chez les femmes que chez les hommes, il est proposé dans la présente thèse que la prise d'HT chez les femmes ménopausées pourrait influencer les différences cognitives liées au sexe en attention divisée, une fonction cognitive reposant sur l'intégrité des régions préfrontales (Herath et al., 2001).

Selon notre connaissance, une seule étude s'est intéressée au rôle de l'HT dans les différences cognitives liées au sexe chez des personnes âgées (Miller et al., 2002).

Dans cette étude, des participants âgés de 57 à 75 ans ont été séparés en un groupe d'hommes, un groupe de femmes utilisant l'HT et un groupe de femmes non utilisatrices. Les femmes qui utilisaient l'HT ont obtenu des scores significativement plus élevés que les hommes en fluence verbale. De plus, les hommes ainsi que les utilisatrices d'HT ont obtenu des scores plus élevés que les non utilisatrices dans les tests de mémoire verbale, de mémoire de travail et d'attention. Toutefois, dans cette étude, aucun contrôle n'a été fait quant au moment d'initiation de l'HT, ce qui aurait pu influencer les différences liées au sexe et à l'HT.

1.3 Objectif de l'étude 1

La première étude de la présente thèse visait à examiner les effets du sexe et de l'HT dans les performances à des tâches évaluant les fonctions exécutives, notamment l'attention divisée, chez des personnes âgées de 55 à 65 ans. Conformément à l'hypothèse de la période critique d'initiation de l'HT pour des effets bénéfiques sur la cognition, pour être incluses dans le groupe de femmes ayant pris de l'HT (HT utilisatrices), les femmes devaient avoir initié l'HT dans l'année suivant la ménopause. L'attention divisée a été évaluée à l'aide d'une tâche double informatisée permettant de mesurer spécifiquement les processus cognitifs sous-jacents, soit le coût situationnel et le coût de coordination. La batterie de tests neuropsychologiques utilisée incluait également des tâches évaluant la mémoire verbale, les habiletés visuo-spatiales, l'alternance, la mise à jour et l'inhibition. L'inclusion de ces différentes tâches permettait d'une part de comparer les résultats de la présente thèse avec ceux des études antérieures. Ainsi, cette comparaison permettait d'assurer que l'échantillon était représentatif des différences liées au sexe déjà solidement démontrées dans la littérature scientifique, par exemple en mémoire verbale et en rotation mentale. D'autre part, l'inclusion de différentes tâches exécutives permettait

de préciser les effets du sexe et de l'HT sur des processus exécutifs particulièrement importants dans l'étude du vieillissement cognitif.

1.5 Neuroplasticité

La neuroplasticité réfère aux mécanismes chimiques, physiologiques et morphologiques par lesquels le cerveau se modifie en fonction des apprentissages. Il est de mieux en mieux connu que cette capacité fondamentale du cerveau demeure maintenue tout au long de la vie des individus (voir Greenwood & Parasuraman, 2010, pour une revue complète). Ainsi, le cerveau adulte possède une capacité de réorganisation de ses réseaux neuronaux associée à l'expérience et à l'apprentissage ou suite à une lésion cérébrale. Selon maintes études, le déclin cognitif au cours du vieillissement normal apparaît hautement hétérogène d'une personne à l'autre (Glisky, Rubin, & Davidson, 2001; Willis & Schaie, 1986). Le déclin cognitif lié à l'âge n'est pas inéluctable et de nombreuses études ont montré qu'il pouvait être modulé par certains facteurs tels que la scolarisation, la stimulation cognitive, l'exercice physique aérobique, l'entraînement cognitif et l'alimentation, via les mécanismes de neuroplasticité (Greenwood & Parasuraman, 2010; Kramer, Bherer, Colcombe, Dong, & Greenough, 2004). Toutefois, les mécanismes par lesquels ces facteurs influencent la plasticité cérébrale chez les aînés demeurent peu connus.

La plasticité cognitive chez les personnes âgées a souvent été étudiée à l'aide d'entraînements cognitifs informatisés (K. Ball et al., 2002; Bherer et al., 2005b; Edwards et al., 2005; Gajewski & Falkenstein, 2012; Karbach & Kray, 2009; Kramer & Larish, 1995; Strobach et al., 2012). Dans ce type de recherche, les individus participent à un programme d'entraînement informatisé ciblant des fonctions cognitives spécifiques. L'ajout d'une rétroaction individualisée durant l'entraînement est souvent utilisé pour améliorer les performances et optimiser les effets de l'entraînement cognitif. D'une manière générale, les études indiquent que les

personnes âgées bénéficient d'un entraînement cognitif en raisonnement (L. J. Ball, 2002), en mémoire épisodique (Willis et al., 2006; voir Zehnder, Martin, Altgassen, & Clare, 2009, pour une méta-analyse), en vitesse de traitement (L. J. Ball, 2002; Edwards et al., 2002; Edwards et al., 2005), en mémoire de travail (Buschkuehl et al., 2008) et en attention (L. J. Ball, 2002; Bherer et al., 2005b; Gajewski & Falkenstein, 2012; Karbach, Mang, & Kray, 2010; Strobach et al., 2012).

Certaines études suggèrent que les effets des interventions peuvent être influencés par des différences individuelles. Par exemple, Boron, Turiano, Willis et Schaie (2007) ont étudié l'influence de certaines variables individuelles (e.g. maladies chroniques et sexe) sur les effets d'un entraînement du raisonnement inductif chez 186 femmes et 149 hommes âgés entre 64 et 94. Les résultats démontrent que l'absence de maladie cardio-vasculaire est associée à une amélioration plus marquée des performances cognitives suite à l'entraînement, mais que cet effet est modulé par le sexe et par la détérioration cognitive sur une période de 14 ans avant l'étude. Ainsi, les femmes sans histoire de maladie cardio-vasculaire, mais chez qui une détérioration cognitive antérieure est observée, montrent la plus grande amélioration comparativement aux hommes et aux autres groupes de femmes. En d'autres mots, chez les participants en santé mais présentant un niveau cognitif de base plus faible avant l'entraînement, les femmes montrent une amélioration significativement plus élevée de leurs performances, comparativement aux hommes. Ces résultats sont surprenants car ils suggèrent que l'état de santé cardio-vasculaire influence la capacité de plasticité cognitive seulement chez les femmes.

Feng, Spence, et Pratt (2007) ont étudié les différences liées au sexe dans les effets d'un entraînement des habiletés visuo-spatiales chez des jeunes adultes. Dans leur étude, les sujets ont participé à l'entraînement d'un jeu vidéo sollicitant les capacités visuo-spatiales. Les résultats révèlent que l'entraînement est efficace pour améliorer les performances en attention spatiale et en rotation mentale chez les deux sexes, mais

que les gains sont plus marqués pour les femmes, soit le groupe montrant le plus de difficultés à la tâche avant l'entraînement.

Enfin, certaines études démontrent que le sexe féminin pourrait être associé à une meilleure récupération d'une fonction cognitive suite à une lésion cérébrale. Par exemple, suite à un traumatisme crânien cérébral (TCC), les femmes montrent des meilleures performances que les hommes à la tâche d'Assortiment de Cartes du Wisconsin (Niemeier, Marwitz, Leshner, Walker, & Bushnik, 2007), une tâche évaluant le fonctionnement exécutif et ne montrant généralement pas de différences liées au sexe (Lezak & Lezak, 2012). Toutefois, d'autres études ont montré le patron opposé de différences liées au sexe dans les déficits cognitifs suite à une commotion cérébrale chez les sportifs (voir Dick, 2009, pour une revue). Les mécanismes sous-jacents des différences liées au sexe dans la récupération des fonctions exécutives après un TCC demeurent peu connus.

En somme, la plasticité cognitive, préservée au cours du vieillissement, peut être influencée par le sexe. Considérant le déclin de l'attention divisée lié à l'âge, des interventions en tâche double ont été développées. Cependant, les différences liées au sexe dans les effets d'entraînement demeurent sous étudiées.

1.6 Entraînement de l'attention divisée

Dans la première partie de la présente thèse, il a été présenté que le vieillissement normal est associé à une baisse de l'efficacité des fonctions exécutives, surtout l'alternance et l'attention divisée. L'impact d'un déclin des fonctions exécutives sur le fonctionnement quotidien peut être grave, par exemple lorsque l'on considère le risque accru de chutes. Dans une perspective préventive, il s'impose d'identifier des interventions efficaces ciblant l'attention divisée.

Plusieurs études indiquent qu'un entraînement en tâche double est associé à des améliorations de l'attention divisée chez des personnes âgées saines (K. Ball et al., 2002; Bherer et al., 2005b, 2006, 2008; Erickson et al., 2007; Kramer, Hahn, & Gopher, 1999; Kramer & Larish, 1995; Strobach et al., 2012). Différents paradigmes de tâche double ont été utilisés dans ces recherches.

Dans un essai clinique randomisé mené auprès d'un large échantillon de personnes âgées entre 65 et 94 ans, Ball et al. (2002) ont évalué les effets à court et à long terme d'un entraînement cognitif sur les performances à des mesures cognitives et à des mesures du fonctionnement quotidien. Un des entraînements informatisés utilisé pour améliorer la vitesse de traitement de l'information dans un contexte d'attention divisée consistait à identifier et à localiser rapidement plusieurs stimuli visuels présentés simultanément. Les résultats de l'étude indiquent que ce type d'entraînement en contexte de tâche double est efficace pour améliorer les performances des personnes âgées à une tâche de recherche et de localisation visuelle. De manière importante, les effets bénéfiques de l'entraînement ont été maintenus jusqu'à deux ans suivant l'intervention.

Un autre type de paradigme de tâche double a été utilisé par Kramer et al., (1999; 1995) auprès de personnes âgées entre 60 et 74 ans et chez des jeunes adultes. Les participants devaient exécuter séparément et simultanément une tâche visuo-motrice et une tâche d'opérations mentales alphanumériques. La tâche visuo-motrice consistait à surveiller six cadrans et à les réinitialiser dès que la jauge atteignait la zone critique, en appuyant rapidement sur la touche du clavier correspondant au cadran. La tâche d'opérations mentales consistait à indiquer la lettre correspondant au résultat d'une opération sous la forme de « $K \pm 3 = ?$ ». Toujours dans cette tâche d'opérations mentales, les participants devaient également indiquer si la lettre répondue se positionnait avant ou après l'essai précédent dans l'alphabet en appuyant sur la touche correspondante du clavier, augmentant ainsi la charge en mémoire de travail. Les résultats des études de Kramer, (1999; 1995) indiquent que suite à

l'entraînement, les aînés améliorent leurs performances en attention divisée de manière plus marquée que ce qui est observé chez les jeunes adultes. Néanmoins, la tâche était particulièrement difficile et complexe en termes de processus cognitifs impliqués dans sa réalisation.

Un autre type d'entraînement en tâche double, visant à évaluer les processus cognitifs spécifiquement impliqués dans la capacité à exécuter deux tâches simultanément, a été récemment développé (Bherer et al., 2005b, 2008). Le paradigme inclus 3 types d'essais (simple-pure, simple-mixte et double-mixte), ce qui permet d'entraîner le coût situationnel et le coût de coordination, deux mécanismes sous-jacents aux performances en attention divisée. La tâche double utilisée dans les études de Bherer et al., (2005b, 2008) inclus une tâche auditivo-motrice et une tâche visuo-motrice. Dans la tâche auditive, les participants jeunes et âgés devaient indiquer si un son était aigu ou grave. Dans la tâche visuelle, les participants devaient indiquer une lettre B ou C présentée à l'écran. Dans les 2 tâches, les participants répondaient en appuyant sur la touche correspondante du clavier. Une rétroaction individualisée étaient fournie durant la tâche afin d'optimiser les performances. Les résultats révèlent que l'amélioration du temps de réaction des personnes âgées suite à l'entraînement est équivalente à celle des jeunes adultes. Chez les aînés, l'entraînement en tâche double a permis d'améliorer à la fois le coût situationnel et le coût de coordination.

Dans une étude récente menée auprès de jeunes et de personnes âgées de 57 à 68 ans, Strobach et al. (2012) ont utilisé une tâche double d'entraînement similaire à celle utilisée par Bherer et al., (2005b, 2008), incluant une tâche visuo-motrice et une tâche auditivo-verbale. Dans la tâche visuelle, les participants devaient indiquer la localisation d'un cercle en appuyant sur la touche correspondante à la localisation sur le clavier. Dans la tâche auditive, les participants devaient identifier verbalement si un son entendu via des écouteurs était bas, moyen ou élevé. Des essais simple-pures, simple-mixtes et double-mixtes étaient inclus, afin d'évaluer le coût situationnel et le coût de coordination. Un système de récompense monétaire était aussi ajouté afin

d'optimiser les performances. Corroborant les résultats des études antérieures, les résultats révèlent que l'entraînement est bénéfique pour améliorer le coût de coordination chez les personnes âgées, et ce, de manière équivalente à l'amélioration observée chez les jeunes adultes.

Erickson et al., (2007) ont étudié les changements neurofonctionnels associés aux effets d'un entraînement en tâche double chez des aînés utilisant l'IRMf. Dans leur étude, trente-quatre personnes âgées entre 55 et 80 ans et 31 jeunes adultes ont été assignés aléatoirement à un entraînement en tâche double ou à un groupe contrôle. L'entraînement en tâche double utilisé était similaire à celui de Bherer et al., (2005a) décrit plus haut. Tous les participants ont réalisé la tâche double en séance pré- et post-entraînement durant l'acquisition des images. Les résultats indiquent que l'amélioration des performances en tâche double suite à l'entraînement cognitif est associée à une augmentation de l'asymétrie hémisphérique dans le cortex préfrontal ventral et dorsal chez les personnes âgées. Ainsi, suite à l'entraînement, le patron d'activation cérébrale des personnes âgées ressemble davantage à celui des jeunes adultes. Ces résultats suggèrent qu'un entraînement cognitif est efficace pour modifier les patrons d'activation cérébrale associés aux performances en tâche double chez des personnes âgées, témoignant de la capacité de neuroplasticité préservée même à un âge avancé.

En somme, la capacité de plasticité cognitive demeure même à un âge avancé, néanmoins elle peut être influencée par certaines variables individuelles telles que le sexe. De plus, les hormones sexuelles sont connues pour influencer les différences liées au sexe dans le vieillissement cognitif normal. Considérant que le déclin lié à l'âge en attention divisée peut avoir des conséquences sérieuses sur le fonctionnement quotidien des personnes âgées, il s'avère essentiel de trouver des interventions efficaces permettant aux personnes âgées d'améliorer leur capacité à partager leurs ressources attentionnelles entre deux tâches. Certains entraînements en tâche double ont été récemment développés dans le but d'améliorer les processus sous-jacents à

l'attention divisée. Néanmoins, les différences individuelles telles que les différences liées au sexe et à l'HT dans les effets d'un entraînement en tâche double chez les personnes âgées n'ont jamais été étudiées. Or, il est essentiel de comprendre comment adapter les interventions cognitives en fonction des différences individuelles, surtout considérant, par exemple, que les hommes âgés sont plus à risque de chuter en contexte de tâche double.

1.7 Objectif de l'étude 2

L'objectif de la deuxième étude consistait à évaluer les différences liées au sexe et à l'HT dans les effets d'un entraînement en attention divisée chez des personnes âgées de 55 à 65 ans. Nous avons utilisé le même échantillon de participants que dans la première étude, mais nous avons ajouté 6 séances supplémentaires à celles de la première étude. L'entraînement cognitif utilisé était inspiré des travaux de Bherer et al. (2005b, 2006, 2008), permettant d'isoler et de mesurer les mécanismes spécifiques de l'attention divisée, soit le coût situationnel et le coût de coordination. Nous avons utilisé, en pré-test et en post-test, des tâches doubles similaires à la tâche double entraînée et une batterie de tests neuropsychologiques dont l'emphase était mise sur les fonctions exécutives. Cela permettait d'évaluer les différences liées au sexe dans l'étendue des effets d'entraînement sur les fonctions exécutives. Afin de vérifier si la prise d'HT chez les femmes influençait les effets de l'entraînement, un groupe d'HT utilisatrices et un groupe de non utilisatrices ont été constitués. Tout comme dans l'étude 1 et de manière cohérente avec la littérature à propos des effets neuroprotecteurs de l'HT, la prise d'HT chez les femmes devait être conforme à l'hypothèse de la période critique.

Enfin, nous avons utilisé un groupe contrôle actif ayant participé à un nombre égal de séances que pour le groupe entraîné en tâche double, mais pour qui le contenu des séances ne visait pas spécifiquement les fonctions exécutives. En effet, les

participants du groupe contrôle ont participé à des cours de recherche sur Internet. L'utilisation d'un groupe contrôle actif permettait de contrôler pour les contacts sociaux et la stimulation cognitive générale, comparativement à l'utilisation d'un groupe pré-post passif.

CHAPITRE I

ARTICLE 1. Executive Functions in Men and Postmenopausal women

Executive Functions in Men and Postmenopausal Women

Nathalie Castonguay and Maxime Lussier

Université du Québec à Montréal and Centre de recherche de l'Institut universitaire
de gériatrie de Montréal

Aurélia Bugaiska and Catherine Lord

Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal

Louis Bherer

Université du Québec à Montréal and Centre de recherche de l'Institut universitaire
de gériatrie de Montréal

Author Note

Nathalie Castonguay, Maxime Lussier and Louis Bherer, Department of psychology, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888 succursale Centre-ville, Montréal (Québec) H3C 3P8, Canada; Nathalie Castonguay, Maxime Lussier, Aurélia Bugaiska, Catherine Lord and Louis Bherer, Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, 4565 Chemin Queen-Mary, Montréal (Québec) H3W 1W5, Canada.

Aurélia Bugaiska is now at Laboratoire d'Étude de l'Apprentissage et du Développement, CNRS UMR 5022, Université de Bourgogne, France. Catherine Lord is now at Department of psychology, Université de Montréal, C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal (Québec) H3C 3J7, Canada. Louis Bherer is now at Department of psychology and PERFORM Center, Concordia University, 7200 rue Sherbrooke Ouest., Montréal (Québec) H4B 1R2, Canada.

This research was supported in part by a fellowship from the Canadian Institutes of Health Research (NC), the Canada research Chair program (LB) and a discovery grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (LB).

Correspondence concerning this article should be addressed to Louis Bherer, Department of Psychology and PERFORM Center, Concordia University, 7200 rue Sherbrooke O., Montréal (Québec) H4B 1R2, Canada, 1-514-848-2424, ext 4041, louis.bherer@concordia.ca.

E-mail addresses: Nathalie Castonguay, nath.castonguay@gmail.com, Maxime Lussier, lussier.maxime@gmail.com, Aurélia Bugaiska, aurelia.bugaiska@gmail.com, Catherine Lord, catherine.lord@umontreal.ca, Louis Bherer, louis.bherer@concordia.ca

Word counting: 11 061

Abstract

We investigated sex differences in older adults (55-65 years old) in executive functions and examined the influence of hormone therapy (HT) in postmenopausal women. We have assessed task performance in memory, visuospatial and executive functions in 29 women using HT, 29 women who never used HT and 30 men. Men outperformed never-users in task switching and updating. HT-users outperformed never-users in updating. HT-users outperformed never-users and men in visual divided attention. Results of the present study support previous findings that sex and HT impact cognition and bring new insights on sex and HT-related differences in executive functions.

Keywords: executive functions, sex differences, hormone therapy, cognitive aging, postmenopausal women

Executive Functions in Men and Postmenopausal Women

The proportion of individuals aged 60 years or over increases worldwide and causes significant challenges due to age-related decline in physical and cognitive capacities. For instance, the risk of gait disturbances increases with age and has been associated with less efficient executive functions (Yogev-Seligmann, Hausdorff, & Giladi, 2008). Age-related impairment in executive functions has been linked to neurobiological changes in the prefrontal cortex (Raz & Rodrigue, 2006). Importantly, evidence suggests that some older adults can maintain intact cognitive functioning even at an advanced age (Daffner, 2010). This heterogeneity in cognitive aging suggests that some factors can protect against age-related cognitive decline. Among those factors, physical exercise, nutrition and intellectual stimulation have been associated with improved cognitive performance in older adults (Churchill et al., 2002; Hillman, Erickson, & Kramer, 2008). Another important factor that is known to influence cognitive function in aging is sexual hormonal fluctuations, notably changes in estrogen levels in both men and women (Janicki & Schupf, 2010).

Many studies have reported sex-related differences in cognition in young adults, with women generally outperforming men on tasks of verbal fluency and episodic memory, and men generally outperforming women on tasks of spatial skills and mathematical reasoning (Gale, Baxter, Connor, Herring, & Comer, 2007; Halpern, 2000; Voyer, Voyer, & Bryden, 1995). The same pattern of sex-related differences in cognitive performances have been reported in older adults as well (Beeri et al., 2006; Gale et al., 2007; Gerstorf, Herlitz, & Smith, 2006; Herrera-Guzman, Pena-Casanova, Lara, Gudayol-Ferre, & Bohm, 2004; Jansen & Heil, 2010; Stein et al., 2012; van Hooren et al., 2007). In studies focusing more on sex-related differences in working memory and executive functions, younger women tend to outperform men in working memory tasks (Duff & Hampson, 2001) and in inhibition tests (Van der Elst, Van Boxtel, Van

Breukelen, & Jolles, 2006), whereas men outperformed women in task switching (Tun & Lachman, 2008) and divided attention tasks (Goddard, Dritschel, & Burton, 1998; McGowan & Duka, 2000). In older adults, few studies of sex-related differences have examined at working memory and executive functions and the results are quite inconsistent. In some studies, the female advantage observed in younger adults in working memory was not replicated (Parsons, Rizzo, van der Zaag, McGee, & Buckwalter, 2005) and one study even found the opposite pattern, with men outperforming women (Maller et al., 2007). As observed in younger adults, older women perform better than older men in inhibition tasks (Seo et al., 2008; Van der Elst et al., 2006), but other studies did not find sex-related differences in inhibition tasks (Daniel, Pelotte, & Lewis, 2000; C. S. Li, Huang, Constable, & Sinha, 2006). Although older men outperform older women in task switching in some studies (Beeri et al., 2006; Parsons et al., 2005), findings from another study did not find such sex-related differences (Munro et al., 2012). To our knowledge, only one study of sex-related differences in older adults assessed auditory divided attention and no sex-related difference was observed (Munro et al., 2012). Giving the acknowledged age-related deficit observed in dual-task performances (see Verhaeghen, 2011) and the growing importance of divided attention in the study of gait and posture in older adults (see Fraser & Bherer, 2013, for a review; K. Z. Li et al., 2010), future studies are required to better understand how sex might influence divided attention.

While some studies suggest that the same pattern of sex-related differences in cognitive performances has been often observed among different age groups (de Frias, Nilsson, & Herlitz, 2006; Gerstorf et al., 2006; Maylor et al., 2007), other studies have reported a steeper age-related decline in cognition among women than among men (Ho, Woo, Sham, Chan, & Yu, 2001; Meinz & Salthouse, 1998; Proust-Lima et al., 2008; Read et al., 2006). Reduction of estrogen levels in the aging brain of both men and women has been associated with accelerated age-related cognitive decline and with a higher risk of Alzheimer disease (Janicki & Schupf, 2010). In women,

menopause is associated with a rapid estrogen depletion. In men, production of testosterone never completely stops and a small part of the testosterone is converted into estradiol by the enzyme aromatase. Thereby, endogenous estrogen levels are slightly higher in elderly men than in postmenopausal women (Janicki & Schupf, 2010). Estrogen has been associated with many neuroprotective effects and lowest estrogen levels in postmenopausal women may be associated with a higher risk of cognitive decline in women compared to men (Genazzani, Pluchino, Luisi, & Luisi, 2007; Irvine, Laws, Gale, & Kondel, 2012). Consequently, hormone therapy (HT) in postmenopausal women is considered as a potential moderator of sex-related differences in cognitive functioning in older adults. However, almost all studies on sex-related differences in older adults did not control for neither current or past HT use, which may have led to inconsistent results.

Estrogen induces plasticity in the frontal lobes and the hippocampus (Brinton, 2009; Genazzani et al., 2007) and these brain structures play a critical role in episodic memory, working memory and executive functions (Stuss, 2011). Menopause transition in women should thus be associated with a decline in cognitive functions related to the integrity of the prefrontal cortex and the hippocampus. However, to date, results supporting an association between menopausal transition and cognitive functioning have been inconsistent (Fuh, Wang, Lee, Lu, & Juang, 2006). Cross-sectional data demonstrated an association between menopausal transition and decline of performances in planning and task switching, but not in measures of verbal memory, verbal fluency and spatial abilities (Elsabagh, Hartley, & File, 2007; Herlitz, Thilers, & Habib, 2007). In longitudinal designs, menopause transition has been associated with a decline in spatial abilities, verbal fluency and verbal memory and this effect did not correlate with age (Thilers, Macdonald, Nilsson, & Herlitz, 2010).

The most convincing evidence supporting the potential maintaining role of estrogen on cognitive functioning comes from studies of estrogen therapy in postmenopausal women. Indeed, HT may be a potential therapeutic strategy to enhance hippocampal

and frontal dependent cognitive functions in postmenopausal women by elevating serum estrogen levels. Numerous studies have attempted to address this question. Typically, in cross-sectional studies, postmenopausal women using HT are compared to postmenopausal women not using HT on a variety of cognitive tasks. Most of these studies have demonstrated better performances in women using HT in tasks of verbal and visual memory, working memory and executive functions (Duff & Hampson, 2000; Henderson & Popat, 2011; MacLennan et al., 2006; Maki & Sundermann, 2009; see Sherwin, 2006, for a review; Sherwin & Henry, 2008; Wegesin & Stern, 2007). However, results from randomized controlled trials (RCTs) have been more controversial. Some studies have reported better performances in postmenopausal women taking HT compared to placebo in verbal and visual memory, working memory and executive functions (Duka, Tasker, & McGowan, 2000; Joffe et al., 2006; Krug, Born, & Rasch, 2006), but other RCTs did not find an association between HT and cognitive performances or even reported an increasing risk of cognitive decline in postmenopausal women using HT (Maki, Gast, Vieweg, Burriss, & Yaffe, 2007; Shumaker et al., 2004; Shumaker et al., 2003). Differences between RCTs concerning the type and the dose of HT, the route of administration of HT and the age of women at the time of treatment may have led to inconsistent results (Sherwin, 2006).

The critical window of opportunity hypothesis (Lord, Buss, Lupien, & Pruessner, 2008; MacLennan et al., 2006; Resnick & Henderson, 2002; Sherwin, 2005, 2007b) has been an attempt to explain inconsistent results in RCTs. According to this hypothesis, estrogen treatment in postmenopausal women should be initiated at the time of menopause to maintain cognitive functioning whereas a late onset of treatment would be associated with no effect on cognitive functions or may even increase the risk of cognitive decline and dementia (see Maki, 2013, for a review). Interestingly, it has been reported that the beneficial effect of early postmenopausal HT on cognition may last even after the cessation of the treatment (Bagger, Tanko,

Alexandersen, Qin, & Christiansen, 2005; Boccardi et al., 2006). A recent study has shown larger hippocampus volume in postmenopausal women using HT compared to age-matched never users when HT was initiated at the time of the menopause (Erickson, Voss, Prakash, Chaddock, & Kramer, 2010). In accordance with the critical window for beneficial effects of HT on cognition, the present study includes only women who had initiated HT at the time of menopause.

In sum, HT in postmenopausal women should be considered as a factor that may influence sex-related differences in cognition in older adults due to the neuroprotective effects of estrogen. To our knowledge, only one study took into account the use of HT in the study of sex-related differences in cognitive aging and its results showed that HT may influence cognitive sex differences (Miller, Conney, Rasgon, Fairbanks, & Small, 2002). Sex-related differences in older adults have been replicated several times in tasks of verbal memory and spatial abilities, but remain understudied in tasks measuring executive functions. Similarly, HT-related differences in cognition have been well documented in tasks of verbal memory, but few studies included measures of executive functions. It is now well established that executive control does not represent a unitary concept, but rather, consists of a set of relative independent cognitive mechanisms (i.e., inhibition, updating, task switching, divided attention) that play a role in the management of cognitive processes involved in a goal-directed behavior (Miyake et al., 2000; Stuss & Alexander, 2000). Importantly, they are not equally affected by aging. Whereas age-related deficits in inhibition are mainly affected by the age-related general slowing effect, dual-task and switching performances show a significant and specific age-related decline beyond the effects of speed (Verhaeghen, 2011). However, studies of sex or HT-related differences in older adults in executive functions have more often used tests assessing only one specific executive control process such as problem-solving strategy (Wegesin & Stern, 2007), working memory (Duff & Hampson, 2000, 2001; MacLennan et al., 2006), inhibition (Seo et al., 2008), task switching (MacLennan et

al., 2006; Munro et al., 2012) and divided attention (Munro et al., 2012). In the present study, a comprehensive executive functions battery was used to assess sex-related differences in executive control tasks, while controlling for HT use.

The present study investigated sex-related cognitive differences in adults aged 55 to 65 years while taking into account the potential moderating effect of HT. Men, women using HT and women who had never used HT were compared using a comprehensive neuropsychological battery, with a specific interest on executive functions and episodic memory. In line with previous findings, it was expected that women would outperform men in episodic memory tasks and men would outperform women in visuo-spatial tasks. It was also expected that HT use would moderate these sex differences.

Method

Participants

Eighty-eight community-dwelling adults aged 55 to 65 years participated in the present study. They were recruited by ads in local newspapers, flyers, community centers, laboratory web site, participant pool of the research center where the study took place and word of mouth. A brief explanation of the study was given during a first telephone contact and upon agreement of the participant, a screening telephone interview was immediately completed to assess health exclusion criteria, health status using a self-reported 5-point scale and vision and hearing condition. Three groups of participants were recruited; postmenopausal women who had never used HT (never users), postmenopausal women who had started to use HT at the time of their menopause (HT users), and men. All subjects received a financial compensation (30 CAD) for their time. The study received approval of the ethical review board of the

geriatric hospital where the study took place and all participants provided written informed consent.

Participants had no history of severe neurological conditions, they had not undergone a major surgery in the last 6 months, they were free from antidepressant or anxiolytic medications, and their body mass index (BMI) ranged from 18.5 to 30. Participants were included in the study only if they scored 27 or higher on the mini-mental state examination (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) and lower than 21 on the Geriatric Depression Scale (GDS; Yesavage et al., 1982). Women were excluded from the study if they had early menopause (e.g. before 45 years old) or bilateral oophorectomy. Moreover, consistent with the critical window of opportunity hypothesis of estrogen effects on cognitive functions (Erickson et al., 2010; MacLennan et al., 2006; Sherwin, 2006, 2007a), only women who initiated HT less than one year after menopause were included in the HT users group. To participate in the study, women using HT should have taken hormones for at least one year and they were asked to bring a copy of their hormonal prescription to check HT specificities. Otherwise, self-reported information was used. Because long term effects of past HT use on cognition have been associated with a duration of treatment of 2-3 years (Bagger et al., 2005), we included in the never users group women that did not use HT for more than 6 months (6 months use: 1 women; 3 months use: 1 women; <1 month use: 2 women). A modified version of a self-reported questionnaire by Lord, Duchesne, Pruessner, & Lupien (2009) was used to obtain information about HT and lifetime estrogen exposure in women. Given the possible confounds of the period of use of HT (past vs. current users) in HT users (Matthews, Cauley, Yaffe, & Zmuda, 1999), preliminary analyses were performed to compare past and current users. Statistical analyses revealed that the two subgroups were similar on age, education, depression and all cognitive measures (all $ps > .25$). Therefore, past and current HT users were pooled together for subsequent analyses. Table 1 presents demographic data and cognitive screening measures. The three

groups (HT users, never users and men) were comparable in demographic data and general cognitive functioning (all $ps > .05$).

(Insert Table 1 about here)

Procedure and Material

All participants were tested in 2 separate sessions and the presentation order of tests was the same for all participants. The first session lasted approximately 1h45. Participants were tested individually with a comprehensive paper and pencil neuropsychological battery including screening tests of general verbal abilities (Similarities, WAIS-III), attention and working memory (Digit Span, WAIS-III) and processing speed (Digit Symbol, WAIS-III). Participants also completed tests of episodic memory, visuo-spatial abilities and executive functions (see test description below). At the end of the first session, participants received questionnaires to be completed at home and to brought back at session two. These questionnaires assessed cognitively stimulating activities across the life span (Wilson, Barnes, & Bennett, 2003), physical activities (Robert et al., 2004) and sleep habits (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989). Questionnaires on menopausal symptoms (Menopause Rating Scale, MRS, Greene, 2002) and lifetime estrogen exposure (Lord et al., 2009) were also included for women. Questionnaires were all screened for missing answers during the second session and participants were asked to complete blank responses when needed.

Within 2 weeks of the first session, participants completed a second session that lasted approximately one hour and took place in small groups (maximum of 8 participants). In a quiet room, each participant performed two computerized dual-tasks comfortably seated in front of a computer (PC Pentium 4 with a 19" flat screen).

Each participant used a computer isolated in a cubicle from the other participants to avoid distraction. Visual stimuli appeared in the middle of the screen in white on a black background at a viewing distance of approximately 45 cm. At this distance, visual stimuli subtended a vertical visual angle of 1.15° and a horizontal visual angle of 0.76° . Auditory stimuli were presented via headphones with a volume control so that participants could adjust sound level at their convenience.

Rey Auditory Verbal Learning Test.

In the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), a verbal episodic memory task, participants had to memorize a list of 15 unrelated words (Rey, 1964). To measure the learning slope, the words were repeated over 5 different trials. A second list of 15 new and unrelated words was presented once immediately after the learning trials, after which participants again repeated the first list and then again after a delay of 30 minutes. In a delayed recognition trial, words of the first list should be recognized among a set of words that included words of the second list and new words. Variables of interest were the number of words recalled over Trials 1 to 5 (*RAVLT total*), immediately after the presentation of the second list (*immediate recall*), after a long delay (*delayed recall*) and the number of words recognized after a long delay (*recognition trial*).

Mental rotation task.

The mental rotation task (MRT) requires the comparison of 3D objects such as the Shepard-Metzler 3D rotation task (Vandenberg & Kuse, 1978). The test contains 20 problems. For each problem, a target object should be paired with two correct answers among four choices. Score for each item was obtained by adding the number of correct answers (1 or 2). When one correct and one false answers was given, the

item was scored zero to exclude the effect of random. The task started with three practice items with explanations and feedback. Then, two sections containing 10 problems each were given within a time limit of five minutes for each section. Participants were asked to answer as many problems as possible within the time limit. The total score for both sections was used as the dependent variable.

Two-back task.

Updating was assessed with the 2-back task (Lezak & Lezak, 2012). In this task, a list of 28 letters was read and participants must say, for each letter, if it was the same or not as two letters back. The next letter was given immediately after the participants' answer. Number of correct responses and completion time were used as dependent variables.

Number-letter task.

This paper and pencil switching task included a *letter task* (vowel – consonant) and a *digit task* (odd – even) that were presented under three different conditions; 1-*single-letter*, 2-*single-digit*, and 3-*switching*, (Rogers, 1995). Each condition consisted of a series of 32 squares divided into four parts in which a pair made of one letter and one digit (*letter-digit pair*) was presented in one of the four parts of the square. In the single-letter condition, the letter-digit pair was presented in one of the two parts located on the top row of the square and participants were asked to answer if the letter was a vowel or a consonant. In the single-digit condition, the letter-digit pair was presented in the bottom row of the square and participants should say if the number was odd or even. Finally, in the switching condition, both tasks were randomly presented. The completion time and the number of errors in each condition were measured. Mean completion time of both the single-letter and the single-digit

conditions was used as a performance measure of the *single condition*. A *switching cost* was computed by subtracting mean completion time of the single condition from that of the switching condition.

Stroop test.

The Modified Stroop Color Word Test is a measure of inhibition and selective attention (Bohnen, Jolles, & Twijnstra, 1992; Lezak & Lezak, 2012). It includes four conditions and four colors (green, blue, red and yellow). In the *word reading* condition, participants had to read black ink written color-words. In the second *color naming* condition, participants had to name the color of strings of rectangles. The third *color-word interference* condition required to name the color of color-words printed in a color that differed from their meaning (e.g., yellow printed in red). In the *switching* condition, participants had to either name the color of the word or read the word when it appeared within a square. Completion time and number of errors were the dependent variables of interest.

Paper and pencil dual-task.

The paper and pencil dual-task paradigm assess divided attention (Della Sala, Baddeley, Papagno, & Spinnler, 1995). In this task, the baseline digit span was first assessed. Then, two single-task conditions were completed, followed by a dual-task condition. In the first *digit* single-task condition, participants recalled lists of digits at the length of their baseline span for two minutes. Participants were asked to execute the task as accurately as possible. The proportion of correct lists of digits was scored (p_s = number of lists correctly recalled divided by the number of presented lists). The next single-task condition was a *tracking* task in which blank boxes were filled with an "X" for 2 minutes. Participants were instructed to execute the task as fast as

possible without making mistakes. The total number of boxes correctly filled was scored (t_s). Finally, in the *dual-task* condition, both tasks were executed simultaneously. Two scores were obtained from this dual-task condition, one for each task: the proportion of correct lists of digits (p_d) and the total number of boxes correctly filled (t_d). Then, the difference between the proportion of correct lists of digits in the single-task and in the dual-task condition was computed ($p_s - p_d = p_m$). The difference between the total number of boxes correctly filled in the single-task and in the dual-task condition was calculated and transformed into a proportion [$(t_s - t_d) / t_s = p_t$]. Finally, a dual-task *index* was obtained from both proportions by the following formula: $\text{index} = [1 - (p_m + p_t) / 2] \times 100$. The dual-task index was the dependent variable of interest and represents the decrease of performance in the dual-task condition compared to the single conditions.

Computerized dual-tasks.

Computerized divided attention tasks used in this study were similar to those used by Bherer, et al. (2005, 2008). Participants completed two different task combinations measuring divided attention and using different modalities. In the *visual dual-task*, the two tasks were a letter (A, B or C) and an arrow direction (left, right or up) identification tasks. Responses were provided by pressing down appropriate keys on the computer keyboard. The *auditory dual-task* involved a tone identification task (high vs. low) and a tone localization task (indicate if the tone came from the left or the right ear of the headphone). Response hand assignment was counterbalanced across participants only for the auditory dual-task. For the visual task, the letter task was responded with the left hand and the arrow task was responded with the right hand. The visual dual-task was completed first and was followed by the auditory dual-task. Task instructions were given by a formed experimenter and were also presented on the screen before the beginning of each block. Participants were asked

to respond as quickly and as accurately as possible without prioritizing one task over the other. Procedure was the same for both tasks. In each task, six blocks of trials were presented. First, two single blocks, one for each task, were presented. Each block included 24 single-pure trials. In the third block, 48 single-mixed trials were presented, that is stimuli of both tasks could appear in the same block, but only one at the time. The two following blocks included 60 dual-mixed trials in which both tasks were presented simultaneously with a randomly varying inter-stimulus interval of between 850 and 2850 ms. A final block of single-mixed trials was then presented. Participants initiated each block by pressing the spacebar and the answer to each trial prompted the next trial. Trials answered after 4000 ms were removed from reaction time analyses. Mean reaction time (RT) and accuracy were computed for each type of trial (single-pure, single-mixed and dual-mixed) and for each task. Two attentional costs were analyzed. The *task-set cost* (i.e. the difference between single-pure and single-mixed trials) represents the additional cost required to prepare and maintain multiple task sets. The *dual-task cost* (i.e. the difference between the single-mixed and the dual-mixed trials) refers to the attentional demand requires to coordinate multiple stimulus perceptions and motor responses.

Data Analysis

Statistical analyses were performed with SPSS version 19. Sex and HT-related differences in performances were examined using an analysis of variance (ANOVA) with group as the between-subjects factor (HT users, never users and men). Bonferroni corrected post-hoc analyses were conducted. In addition, tasks with repeated conditions (Number-letter task, Modified Stroop task and Computerized Dual-Tasks) were analyzed using repeated-measures ANOVAs with condition as the within-subjects factor. Greenhouse-Geisser correction for within-subjects factors was used when the assumption of sphericity was not met, that is, when the Mauchly's test

was significant. Significant interactions were analyzed with simple effects and repeated contrasts were used in the case of a significant interaction with more than two levels of a repeated factor, which provide a comparison of differences between two consecutive levels. Partial eta squares were used to indicate effect sizes of an effect or an interaction. To obtain effect sizes for each comparison of interest (HT users vs never users, HT users vs. men and never users vs. men), Cohen's d was also calculated. A Cohen's d effect size may be negligible ($d < .15$), small ($.15 \leq d < .40$), medium ($.40 \leq d < .75$), large ($.75 \leq d < 1.10$) or very large ($1.10 \leq d < 1.45$) (Cohen, 1992).

Results

Table 2 presents neuropsychological data for all groups.

(Insert Table 2 about here)

Episodic Memory

Group differences were observed in RAVLT total, $F(2, 85) = 13.88, p < .001, \eta^2_p = .25$, immediate recall, $F(2, 85) = 9.60, p < .001, \eta^2_p = .18$, and delayed recall, $F(2, 85) = 6.92, p < .01, \eta^2_p = .14$. Post-hoc analysis revealed that both groups of women (HT users and never users) recalled more words than men in RAVLT total (all $ps < .01$). RAVLT total was equivalent between HT users and never users ($p = \text{n.s.}$). In immediate recall, HT users outperformed men ($p < .001$) and never users ($p < .02$). In delayed recall, HT users also outperformed men ($p < .01$) and never users ($p < .05$). No sex or HT effect was observed in the recognition trial.

Visuo-Spatial Abilities

A significant group effect was observed for the total score of the MRT, $F(2, 85) = 7.26$, $p < .01$, $\eta^2_p = .15$. Men outperformed HT users ($p < .01$) and never users ($p < .01$). Performance was equivalent between HT users and never users ($p = \text{n.s.}$).

Executive Functions

Task switching.

Two women (one HT users and one never users) were excluded from the analysis of the number-letter task because they could not distinguish vowels and consonants. Completion time analysis revealed a main effect of condition, $F(1, 83) = 330.95$, $p < .001$, $\eta^2_p = .80$, which revealed that execution time was longer in the switching condition than in the single condition. With regards to the question of interest, the interaction between condition and group also reached significance, $F(2, 83) = 5.29$, $p < .02$, $\eta^2_p = .11$. Post-hoc analyses indicated that never users executed the single condition faster than men ($p < .05$). There was no group difference in the execution time for the switching condition. When comparing the switching costs between groups, which control for processing speed, post-hoc tests showed that never users had a higher switching cost than men ($p < .02$), but not than HT users ($p = \text{n.s.}$). Switching cost was equivalent between HT users and men ($p = \text{n.s.}$).

Analysis of the number of errors revealed a significant effect of condition, $F(1, 83) = 19.25$, $p < .001$, $\eta^2_p = .19$, indicating that participants made more errors in the switching condition than in the single condition. The interaction between condition and group did not reach significance, $F(2, 83) = 1.91$, $p = \text{n.s.}$

Updating.

Analysis of the 2-back task revealed no significant group effect for the total number of correct answers, $F(2, 85) < 1, p = \text{n.s.}$ Time to complete the task was also analyzed, but only for 75 participants for which completion time was collected (HT users: 25; never users: 22 and men: 28). Analysis revealed a main effect of group, $F(2, 72) = 4.93, p < .02, \eta^2_p = .12$. Never users completed the task slower than HT users ($p < .05$) and men ($p < .05$). The completion time was equivalent between HT users and men ($p = \text{n.s.}$).

Inhibition.

Completion time analysis of the Modified Stroop task revealed a main effect of condition, $F(3, 255) = 593.08, p < .001, \eta^2_p = .88$, with execution time becoming slower from one condition to another, as shown by significant repeated contrasts, which replicate the typical Stroop effect (all $ps < .001$). The interaction between group and condition did not reach significance, $F(6, 255) < 1, p = \text{n.s.}$

Analysis of errors also revealed a typical Stroop effect with a significant condition effect, $F(3, 255) = 48.79, p < .001, \eta^2_p = .37$. Repeated contrasts showed that the number of errors increased from one condition to another (all $ps < .01$). There was no significant interaction between group and condition $F(6, 255) < 1, p = \text{n.s.}$

Divided attention.***Paper and pencil dual-task.***

No group difference was observed for the paper and pencil dual-task, $F(2, 85) = 1.48, p = \text{n.s.}$

Computerized visual dual-task.

Table 3 shows reaction time and accuracy data of the visual dual-task and the auditory dual-task. Data were missing for one participant from the HT users group. A main effect of task was observed, $F(1, 84) = 187.22, p < .001, \eta^2_p = .69$, indicating that RT was overall longer for the letter task (977 ms) than for the arrow task (828 ms). A main effect of trial type also reached significance, $F(2, 168) = 224.66, p < .001, \eta^2_p = .73$. Repeated contrasts showed that RT was shorter in the single-pure trials (660 ms) than in the single-mixed trials (807 ms), $F(1, 84) = 239.96, p < .001, \eta^2_p = .74$, (showing a significant task-set cost) and that single-mixed trials were executed faster than dual-mixed trials (1241 ms), $F(1, 84) = 165.02, p < .001, \eta^2_p = .66$ (showing a significant dual-task cost). A significant interaction between task and trial type also reached significance, $F(2, 168) = 32.76, p < .001, \eta^2_p = .28$, and this interaction was qualified by a higher order interaction between group, task and trial type, $F(4, 168) = 2.89, p < .05, \eta^2_p = .06$. Repeated contrasts reached significance only for the task-set cost, $F(2, 84) = 3.43, p < .05, \eta^2_p = .08$, but not for the dual-task cost, $F(2, 84) = 2.30, p = \text{n.s.}$ Group differences in task-set cost were observed in both tasks (see *figure 1*). In never users and men, task-set cost was smaller for the letter task than for the arrow task (all $ps < .05$). In HT users, task-set cost was equivalent in both tasks. The mean task-set cost of both tasks together was equivalent between groups, as observed by a non-significant group X trial type interaction, $F(4, 168) < 1, p = \text{n.s.}$

(Insert Table 3 about here)

(Insert Figure 1 about here)

Accuracy data from two HT users participants were missing. Analysis of accuracy data showed a main effect of task $F(1, 83) = 66.31, p < .001, \eta^2_p = .44$, indicating that accuracy was lower for the letter task (97.8 %) than for the arrow task (99.2 %). A main effect of trial type was also observed, $F(2, 166) = 21.59, p < .001, \eta^2_p = .21$, and repeated contrasts indicated that accuracy was equivalent between single-pure trials (98.8%) and single-mixed trials (99.1%), $F(1, 83) = 1.59, p = \text{n.s.}$, (no significant task-set cost), but that accuracy was higher in the single-mixed trials compared to the dual-mixed trials (97.7%), $F(1, 83) = 49.20, p < .001, \eta^2_p = .37$, (significant dual-task cost). Interaction between task and trial type did not reach significance, $F(2, 166) = 2.66, p = \text{n.s.}$ With regards to the question of interest, no main effect of group was observed, $F(2, 83) = 1.47, p = \text{n.s.}$ Interaction between trial type and group did not reach significance, $F(4, 166) < 1, p = \text{n.s.}$

Computerized auditory dual-task.

RT and accuracy data from three participants (2 never users and 1 HT user) were excluded because of unilateral deafness. RT data were missing for one HT user participant and accuracy data were missing for two HT user participants. Reaction time analysis showed a main effect of task, $F(1, 81) = 7.30, p < .01, \eta^2_p = .08$, indicating that RT was faster for the task responded with the right hand (978 ms) than for the task responded with the left hand (1014 ms). A main effect of trial type also reached significance, $F(2, 162) = 399.59, p < .001, \eta^2_p = .83$. Repeated contrasts showed that participants were faster in the single-pure trials (684 ms) compared to the single-mixed trials (1015 ms), $F(1, 81) = 423.76, p < .001, \eta^2_p = .84$, (significant task-set cost) and that participants were faster in the single-mixed trials compared to the dual-mixed trials (1288 ms), $F(1, 81) = 174.12, p < .001, \eta^2_p = .68$, (significant dual-task cost). No main effect of group was observed, $F(2, 81) < 1, p = \text{n.s.}$, and the

interaction between trial type and group did not reach significance, $F(4, 162) = 1.41$, $p = \text{n.s.}$, indicating equivalent task-set and dual-task costs across groups.

Accuracy data were missing for two HT users participants. Accuracy analysis showed a main effect of trial type, $F(2, 160) = 35.82$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .31$. Repeated contrasts indicated that participants were more accurate in the single-pure trials (96.3%) than in the single-mixed trials (94.7%), $F(1, 80) = 4.66$, $p < .05$, $\eta_p^2 = .06$, (significant task-set cost) and that participants were less accurate in the dual-mixed trials (89.4%) than in single-mixed trials, $F(1, 80) = 40.28$, $p < .001$, $\eta_p^2 = .34$ (significant dual-task cost). Interaction between task and trial type reached significance, $F(2, 160) = 4.80$, $p < .02$, $\eta_p^2 = .06$. This was due to a higher dual-task cost for the task answered by the left hand (7.1 %) than for the task answered by the right hand (3.4 %), $F(1, 80) = 4.92$, $p < .05$, $\eta_p^2 = .06$. No main effect of group was observed, $F(2, 80) < 1$, $p = \text{n.s.}$, and the interaction between trial type and group did not reach significance, $F(4, 160) < 1$, $p = \text{n.s.}$, indicating equivalent task-set and dual-task costs across groups.

Discussion

The goal of the present study was to assess sex-related differences in executive functions in healthy men and postmenopausal women aged 55 to 65, while taking into HT use in women. Verbal memory, mental rotation, inhibition, task switching, divided attention and updating were measured. To assess the role of HT in maintaining cognitive functioning in aging women, women currently using or who have used HT (HT users) and women who had never used HT (never users) were compared with men. In line with recent scientific evidence for a critical window of opportunity of HT effects on cognition, only women who initiated HT at the time of menopause were included in the HT users group.

Consistent with previous findings in episodic memory (Yonker et al., 2006), results revealed strong sex and HT-related differences in the verbal memory task performances, both groups of women outperforming men in the total number of words recalled over trials 1 to 5 and with large to very large effect sizes. Moreover, only HT users performed better than men in immediate and delayed recalls, whereas never users and men did not significantly differ. These results suggest that HT use around the menopause increases the difference between men and women in episodic memory since higher scores were found in HT users, followed by never users and then by men. In the mental rotation task, men outperformed both groups of women and no difference was observed between HT users and never users. Effect sizes for comparisons of interest were large. Consistent with these results, Yonker et al (2006) also found no difference between HT users and never users in a visuo-spatial task. These results suggest that sex-differences in mental rotation are independent of HT use in women and may rather reflect the long lasting organizational effects of sex hormones.

Results observed in executive function tasks provide significant insights into sex and HT effects in cognition. First, the present study showed a smaller switching cost in men than in never users, with a large effect size, whereas the switching cost was equivalent between men and HT users. Thus, a sex-related difference in favor of men was observed only when HT influence was accounted for, which suggests that HT use decreases the magnitude of the difference between older men and women in task switching. Consistent with our results, Tun et al. (2008) also found a male advantage in a Stop and Go Switch Task in older adults. However, Munro et al. (2012) found no sex effect in older adults in the Trail Making Test part B. A possible explanation for diverging results between studies is the fact that previous studies did not take into account the current and past HT use and that different switching tasks were used.

Results of the present study also revealed sex-related differences in updating. Men and HT users completed the 2-back task faster than never users, whereas accuracy

was equivalent between groups. The size of this effect was large. Again, sex-related differences seem to be moderated by HT use since only the never users group differed from men. Moreover, the fact that HT users completed the 2-back task faster than never users suggests an HT effect on updating performances. Parson (2005) found no difference between older men and women on the digit span backward and it is possible that the absence of control for HT use in women contributed to conceal differences between men and women. In a study using the digit ordering task, a working memory task, HT beneficial effects have been reported in women aged from 45 to 65 years (Duff & Hampson, 2000). Moreover, Dumas et al. (2010) reported a greater prefrontal activation in HT users than in never users during a n-back task. However, women from Dumas et al. (2010) study initiated HT after the window of opportunity, on average 11 years after their menopause.

To our knowledge, the present study is the first to assess sex-related differences in divided attention using computerized dual-tasks while taking into account HT use. Results of the visual dual-task have revealed a better ability to share attention between two concurrent tasks in HT users compared to never users and men. This group difference was observed only for the task set cost but not for the dual task cost, which suggests sex- and HT-related differences in the ability to mentally maintain 2 tasks that may randomly occur. No group difference was observed in the task set cost of the auditory dual-task and this may reflect that sex- and HT-related differences are specific to visual divided attention. Munro et al. (2012) also reported no sex-related difference in older adults for the Brief Test of Attention, a measure of auditory divided attention, but the lack of control for HT effects may also have influenced their results. Further studies are needed to replicate these differential effects of modality in divided attention tasks.

No sex or HT-related differences were observed in the Stroop task. This is less consistent with previous studies that reported a female advantage in this task in older adults (Seo et al., 2008). However, Seo et al., reported a sex difference not only in the

inhibition part of the test, but also in the two conditions measuring processing speed, which suggests that the effect of sex may be more sensitive to the processing speed component of the task rather than to the inhibition component. However, another study reported that the female advantage remains even after controlling for processing speed (Van der Elst et al., 2006).

It has been hypothesized that prenatal exposure to different sexual hormone levels plays a critical role in prenatal organization of brain structure and function, which is then activated by the action of sexual hormones after puberty (Zaidi, 2010). These developmental organizational and lifelong activational effects of sexual hormones on the brain have been hypothetically associated with sex-related differences in cognition. Activational effects of sex hormones on the brain have been proposed as a consequence of currently circulating sexual hormones. However, recent evidences that HT in women may have long-term effects on cognition even after the cessation of treatment suggest that sex hormone activational effects are more complex and stable in time than initially thought. Results of the present study tend to argue in favor of a long-term activational effect of sex hormones, since no difference have been observed between past and current users of HT on cognitive performances. However, the small sample size limits inferences about long-term effects of HT use.

No association has been found between endogenous estrogen levels and episodic memory in postmenopausal women (Yonker, Eriksson, Nilsson, & Herlitz, 2003). A possible explanation is that maintaining effects of HT on cognition result from the reduction of the drop of estrogen at the time of menopause maintaining higher circulating estrogen levels than the endogenous one at this time of life. Thus, there would be a window of opportunity for HT to have protective effects on the brain, before the organism begins to adapt and the brain to reorganize itself to face low levels of circulating estrogen.

The fact that differences in episodic memory performances seem to remain between men and never users suggests that HT does not represent the only factor that contributes to sex-related differences in cognition. Organizational effects are most probably at play as well as environmental and experimental influences. In accordance with an environmental hypothesis of sex-related differences, a 10-hour training sessions with an action video game has been associated with a decrease of the sex-related difference in spatial abilities (Spence, Yu, Feng, & Marshman, 2009). Future studies should thus investigate both HT use and cognitive training as moderating factors of sex-related differences in cognition in older adults.

It has been previously suggested that progestin may reduce positive estrogen effects on cognition (Maki & Sundermann, 2009; Sherwin, 2006, 2007a; Sherwin & Henry, 2008). Since HT is either a combination of estrogen and progesterone or estrogen therapy only, when estrogen-only users are compared with estrogen + progesterone users, these two groups seem to differ only in executive measures, but not in episodic memory performances (Wegesin & Stern, 2007). Progesterone is added to HT to prevent endometriosis in women with an intact uterus. In the present study, only 2 women have used estrogen only. Since results of the present study revealed no detrimental effects of HT on cognition, it is possible that the timing of initiation of the treatment is a more significant factor than the type of treatment for HT protecting effects on cognition. Future studies should address specifically the effects of the type of treatment on cognition while controlling for the timing of initiation of HT.

One important limitation of our study is its observational nature. Randomization of the sample would have allowed to control for health and demographic factors. Age, education, general cognitive functioning, sleep habits, cognitive activity, age at menopause and menopausal symptoms were equivalent between both groups of women. Similarly, in a large sample of 127 Australian women aged 50 years and over, no difference was found in demographics and quality of life measures between HT

users and never users except for menopausal symptoms (Taylor, MacLennan, & Avery, 2006).

Another limitation of our study is the small sample size which limits the generalization of our results. We also included past and current users in the HT users group. A recent study have showed that HT users had larger right hippocampal volume compared to past users (Lord et al., 2008). Thus, inclusion of past and current HT users in the same group may have introduced selection bias into the research. Future studies of HT effects on cognition should include current users and past users in separate groups.

In sum, this study is the first, to our knowledge, to show that both sex and HT in post menopausal women impact some specific executive functions, notably task switching, updating and visual divided attention. Despite the limitations of our research, this study has considerable implications for research and clinical settings. Previous research suggest that aged women are more likely to develop dementia of the Alzheimer's type. Furthermore, in normal aging, there are limited evidences that suggest a higher risk of falls in men than in women in dual-task situation (Hollman, Youdas, & Lanzino, 2011). Thus, understanding the key factors that may influence cognitive aging in men and women may bring new insights to better prevent age-related cognitive decline. Despite the hormonal influences, our results and previous studies strongly suggest that other factors may interact with HT effects, such as fitness or cognitive training (Erickson et al., 2007). The probable complex interaction between hormonal influences and environmental factors associated with sex-related differences in executive functions should be investigated in future studies.

Table 1.

Means and standard deviations of demographic and screening measures and menopausal and hormone therapy data

	HT users	Never users	Men
	N = 29	N = 29	N = 30
Age (years)	61.76 (2.23)	61.31 (2.71)	61.57 (2.03)
Education (years)	15.28 (2.51)	15.10 (3.04)	15.50 (2.19)
Health [†]	4.28 (.61)	4.34 (.60)	4.39 (.64)
MMSE (Dementia)	29.24 (0.87)	28.93 (0.96)	29.00 (0.87)
GDS (Depression)	4.52 (4.01)	3.17 (3.15)	3.00 (2.94)
BMI	24.02 (3.46)	25.33 (2.91)	23.86 (3.15)
Physical activity	22.03 (2.86)	20.55 (2.50)	22.33 (3.79)
PSQI (Sleep) [†]	7.21 (4.19)	5.07 (3.53)	5.19 (4.10)
Cognitive activity [‡]	77.83 (14.94)	77.17 (14.86)	75.68 (19.29)
Similarities	22.31 (4.69)	23.03 (4.69)	22.33 (4.28)
Digit span forward	9.97 (2.28)	10.03 (2.43)	9.73 (2.46)
Digit span backward	7.90 (2.62)	7.10 (2.51)	6.87 (2.64)
Digit Symbol	71.79 (12.21)	71.03 (12.52)	69.30 (11.43)
Age at last menses	51.45 (2.82)	50.76 (3.74)	
Years of HT	8.02 (4.31)		
MRS (Symptoms)	10.14 (5.19)	7.55 (6.34)	

Note. [†]Missing data for 4 participants; [‡]Missing data for 2 participants.

Table 2.

Means and standard deviations for neuropsychological measures for all groups, F and P values for group effects and effects sizes for comparisons of interest.

	HT users N=29		Never users N=29		Men N=30		Group		HT users vs. never users		HT users vs. men		Never users vs. men	
	M	SD	M	SD	M	SD	F	P	d'		d		d	
RAVLT														
Trials 1-5	57.34	7.14	53.93	7.20	47.17	8.27	13.88	.00	0.48		1.32		0.87	
Immediate Recall	12.59	2.24	10.62	3.00	9.80	2.19	9.60	.00	0.75		1.26		0.32	
Delayed Recall	12.24	2.36	10.52	2.97	9.80	2.38	6.92	.00	0.65		1.03		0.27	
Recognition	14.17	1.28	13.55	1.92	13.53	1.48	1.54	.22	0.39		0.46		0.01	
MRT														
Total score	9.90	4.58	9.90	4.73	15.07	8.05	7.26	.00	0.00		0.82		0.81	
Number-letter task														
Single, time in seconds	57.04	13.95	54.68	10.34	63.30	12.03	3.90	.02	0.19		0.48		0.77	
Single, number of errors	0.30	0.90	0.29	0.69	0.27	0.58	.02	.98	0.01		0.04		0.03	
Switching, time in seconds	83.93	17.94	89.93	20.17	86.40	17.47	.74	.48	0.31		0.14		0.19	
Switching, number of errors	0.54	0.84	1.14	1.48	0.90	1.18	1.82	.17	0.52		0.36		0.18	
Switching cost, time in seconds	26.89	12.95	35.25	17.52	23.10	12.56	5.29	.01	0.55		0.30		0.81	
Switching cost, number of errors	0.23	1.29	0.86	1.25	0.63	1.10	1.91	.15	0.50		0.33		0.20	
2-back task														
Number correct	23.48	1.90	23.97	2.51	23.77	1.87	.38	.68	0.22		0.15		0.09	
Time in seconds	76.96	22.30	94.74	27.74	77.36	16.01	4.93	.01	0.71		0.02		0.79	
Baddeley dual-task, Index	92.05	9.09	92.55	8.88	88.82	9.25	1.48	.23	0.06		0.35		0.41	
Stroop task, time in seconds														
Word reading	41.95	7.12	43.95	5.59	45.60	7.19	2.21	.12	0.31		0.51		0.26	
Color naming	60.98	9.68	64.75	14.54	66.54	12.38	1.55	.22	0.31		0.50		0.13	
Color-word interference	106.28	19.10	110.20	30.64	111.90	23.31	.40	.67	0.16		0.27		0.06	
Switching	132.15	25.15	126.04	32.87	130.68	31.13	.33	.72	0.21		0.05		0.15	

Table 3.

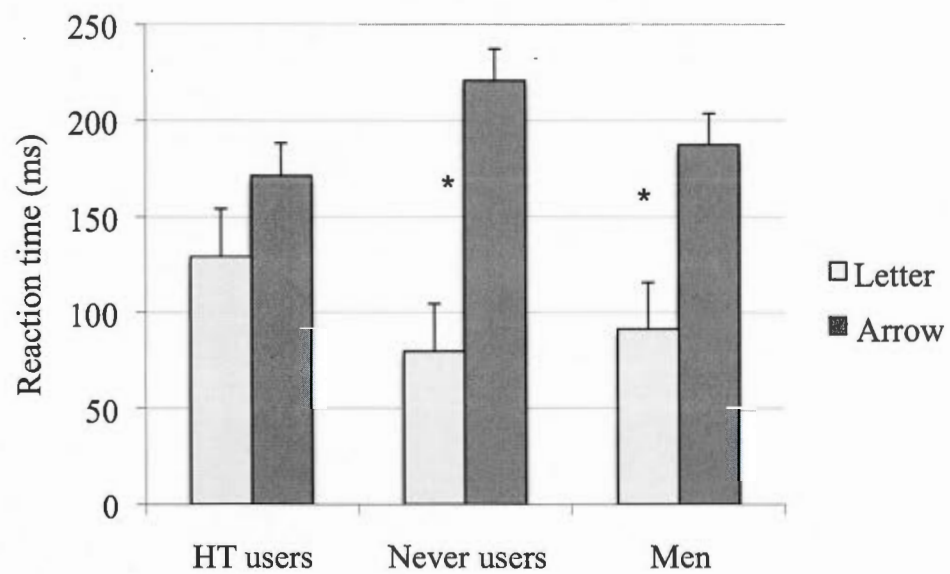
Mean reaction time (ms) and error rate (%) for each task and group in the three trial types (single pure, single mixed and dual mixed) for the two dual-tasks.

	HT users				Never users				Men			
	Task 1		Task 2		Task 1		Task 2		Task 1		Task 2	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Visual dual-task												
Reaction time (ms) n = 87												
Single pure	733	41	582	26	798	40	535	25	781	40	532	25
Single mixed	862	29	754	26	877	29	756	26	872	28	719	25
Dual mixed	1288	72	1200	72	1294	71	1174	71	1287	70	1203	70
Error rate (%) n = 86												
Single pure	1,43	0,62	0,61	0,47	1,93	0,60	0,16	0,45	1,67	0,59	1,35	0,44
Single mixed	1,42	0,45	0,30	0,14	1,01	0,43	0,08	0,13	2,11	0,43	0,33	0,13
Dual mixed	3,18	0,53	1,05	0,42	2,64	0,52	1,56	0,40	4,15	0,51	1,36	0,40
Auditory dual-task												
Reaction time (ms) n = 84												
Single pure	673	27	651	41	685	27	638	41	711	26	745	39
Single mixed	1019	33	948	38	1068	33	1039	38	1022	31	992	36
Dual mixed	1298	50	1249	48	1314	50	1229	48	1332	47	1309	45
Error rate (%) n = 83												
Single pure	2,82	1,09	4,19	1,71	2,53	1,07	4,07	1,68	3,11	1,01	5,46	1,59
Single mixed	3,46	1,33	4,58	1,61	5,11	1,30	6,16	1,58	6,04	1,24	6,53	1,50
Dual mixed	12,83	2,63	9,66	1,68	11,65	2,58	8,67	1,65	11,50	2,44	9,14	1,56

Figure caption

Figure 1. *Comparisons between task-set cost (ms) of each task of the visual dual-task for the three groups. Vertical lines represent standard errors. * $p < .05$.*

Figure 1.



References

- Bagger, Y. Z., Tanko, L. B., Alexandersen, P., Qin, G., & Christiansen, C. (2005). Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause*, 12(1), 12-17.
- Beeri, M. S., Schmeidler, J., Sano, M., Wang, J., Lally, R., Grossman, H., & Silverman, J. M. (2006). Age, gender, and education norms on the CERAD neuropsychological battery in the oldest old. *Neurology*, 67(6), 1006-1010.
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Becic, E. (2005). Training effects on dual-task performance: are there age-related differences in plasticity of attentional control? *Psychology and Aging*, 20(4), 695-709.
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Becic, E. (2008). Transfer effects in task-set cost and dual-task cost after dual-task training in older and younger adults: further evidence for cognitive plasticity in attentional control in late adulthood. *Exp Aging Res*, 34(3), 188-219.
- Boccardi, M., Ghidoni, R., Govoni, S., Testa, C., Benussi, L., Bonetti, M., . . . Frisoni, G. B. (2006). Effects of hormone therapy on brain morphology of healthy postmenopausal women: a Voxel-based morphometry study. *Menopause*, 13(4), 584-591. doi: 10.1097/01.gme.0000196811.88505.10
- Bohnen, N., Jolles, J., & Twijnstra, A. (1992). Modification of the Stroop Color Word Test improves differentiation between patients with mild head injury and matched controls. *The Clinical Neuropsychologist*, 6, 178-184.
- Brinton, R. D. (2009). Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: predictions for cognitive function. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(4), 212-222.
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213.
- Churchill, J. D., Galvez, R., Colcombe, S., Swain, R. A., Kramer, A. F., & Greenough, W. T. (2002). Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiology of Aging*, 23(5), 941-955.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155-159.
- Daffner, K. R. (2010). Promoting successful cognitive aging: a comprehensive review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(4), 1101-1122. doi: 10.3233/jad-2010-1306
- Daniel, D. B., Pelotte, M., & Lewis, J. (2000). Lack of sex differences on the Stroop Color-Word Test across three age groups. *Perceptual & Motor Skills*, 90(2), 483-484.
- de Frias, C. M., Nilsson, L. G., & Herlitz, A. (2006). Sex differences in cognition are stable over a 10-year period in adulthood and old age. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 13(3-4), 574-587.
- Della Sala, S., Baddeley, A., Papagno, C., & Spinnler, H. (1995). Dual-task paradigm: a means to examine the central executive. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 769, 161-171.
- Duff, S. J., & Hampson, E. (2000). A beneficial effect of estrogen on working memory in postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Hormones and Behavior*, 38(4), 262-276.
- Duff, S. J., & Hampson, E. (2001). A sex difference on a novel spatial working memory task in humans. *Brain and Cognition*, 47(3), 470-493.

- Duka, T., Tasker, R., & McGowan, J. F. (2000). The effects of 3-week estrogen hormone replacement on cognition in elderly healthy females. *Psychopharmacology (Berl)*, 149(2), 129-139.
- Dumas, J. A., Kutz, A. M., Naylor, M. R., Johnson, J. V., & Newhouse, P. A. (2010). Increased memory load-related frontal activation after estradiol treatment in postmenopausal women. *Hormones and Behavior*, 58(5), 929-935. doi: S0018-506X(10)00244-8 [pii] 10.1016/j.yhbeh.2010.09.003 [doi]
- Elsabagh, S., Hartley, D. E., & File, S. E. (2007). Cognitive function in late versus early postmenopausal stage. *Maturitas*, 56(1), 84-93. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.06.007
- Erickson, K. I., Colcombe, S. J., Elavsky, S., McAuley, E., Korol, D. L., Scalf, P. E., & Kramer, A. F. (2007). Interactive effects of fitness and hormone treatment on brain health in postmenopausal women. *Neurobiology of Aging*, 28(2), 179-185.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Chaddock, L., & Kramer, A. F. (2010). A cross-sectional study of hormone treatment and hippocampal volume in postmenopausal women: evidence for a limited window of opportunity. *Neuropsychology*, 24(1), 68-76. doi: 2010-00119-008 [pii] 10.1037/a0017292 [doi]
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. doi: 0022-3956(75)90026-6 [pii]
- Fraser, S., & Bherer, L. (2013). Age-related decline in divided-attention: from theoretical lab research to practical real-life situations. *WIREs Cognitive Science*, 4(6). doi: 10.1002/wcs.1252
- Fuh, J. L., Wang, S. J., Lee, S. J., Lu, S. R., & Juang, K. D. (2006). A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas*, 53(4), 447-453. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.07.009
- Gale, S. D., Baxter, L., Connor, D. J., Herring, A., & Comer, J. (2007). Sex differences on the Rey Auditory Verbal Learning Test and the Brief Visuospatial Memory Test-Revised in the elderly: normative data in 172 participants. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(5), 561-567.
- Genazzani, A. R., Pluchino, N., Luisi, S., & Luisi, M. (2007). Estrogen, cognition and female ageing. *Human Reproduction Update*, 13(2), 175-187.
- Gerstorf, D., Herlitz, A., & Smith, J. (2006). Stability of sex differences in cognition in advanced old age: the role of education and attrition. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 61(4), P245-249.
- Goddard, L., Dritschel, B., & Burton, A. (1998). Gender differences in the dual-task effects on autobiographical memory retrieval during social problem solving. *British Journal of Psychology*, 89 (Pt 4)(Pt 4), 611-627.
- Greene, J. (2002). Measuring the symptom dimension of quality of life: General and menopause-specific scales and their subscale structure. In H. P. Schneider (Ed.), *Hormone replacement therapy and quality of life* (pp. 35-43). Boca Raton, London, New York, Washington: The Parthenon Publishing Group.
- Halpern, D. F. (2000). *Sex Differences in Cognitive Abilities* (Third ed.). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Henderson, V. W., & Popat, R. A. (2011). Effects of endogenous and exogenous estrogen exposures in midlife and late-life women on episodic memory and executive functions. *Neuroscience*. doi: S0306-4522(11)00649-X [pii] 10.1016/j.neuroscience.2011.05.059 [doi]

- Herlitz, A., Thilers, P., & Habib, R. (2007). Endogenous estrogen is not associated with cognitive performance before, during, or after menopause. *Menopause*, 14(3 Pt 1), 425-431. doi: 10.1097/01.gme.0000247019.86748.e3
- Herrera-Guzman, I., Pena-Casanova, J., Lara, J. P., Gudayol-Ferre, E., & Bohm, P. (2004). Influence of age, sex, and education on the Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) in a healthy normal elderly population. *The Clinical Neuropsychologist* 18(3), 385-394.
- Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 58-65. doi: 10.1038/nrn2298
- Ho, S. C., Woo, J., Sham, A., Chan, S. G., & Yu, A. L. (2001). A 3-year follow-up study of social, lifestyle and health predictors of cognitive impairment in a Chinese older cohort. *International Journal of Epidemiology*, 30(6), 1389-1396.
- Hollman, J. H., Youdas, J. W., & Lanzino, D. J. (2011). Gender differences in dual task gait performance in older adults. *American Journal of Men's Health*, 5(1), 11-17. doi: 10.1177/1557988309357232
- Irvine, K., Laws, K. R., Gale, T. M., & Kondel, T. K. (2012). Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta analysis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 34(9), 989-998. doi: 10.1080/13803395.2012.712676
- Janicki, S. C., & Schupf, N. (2010). Hormonal influences on cognition and risk for Alzheimer's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 10(5), 359-366. doi: 10.1007/s11910-010-0122-6 [doi]
- Jansen, P., & Heil, M. (2010). Gender differences in mental rotation across adulthood. *Experimental Aging Research*, 36(1), 94-104. doi: 918293304 [pii] 10.1080/03610730903422762 [doi]
- Joffe, H., Hall, J. E., Gruber, S., Sarmiento, I. A., Cohen, L. S., Yurgelun-Todd, D., & Martin, K. A. (2006). Estrogen therapy selectively enhances prefrontal cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in perimenopausal and recently postmenopausal women. *Menopause*, 13(3), 411-422.
- Krug, R., Born, J., & Rasch, B. (2006). A 3-day estrogen treatment improves prefrontal cortex-dependent cognitive function in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 31(8), 965-975. doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.05.007
- Lezak, M. D., & Lezak, M. D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). New York: Oxford University Press.
- Li, C. S., Huang, C., Constable, R. T., & Sinha, R. (2006). Gender differences in the neural correlates of response inhibition during a stop signal task. *Neuroimage*, 32(4), 1918-1929.
- Li, K. Z., Roudaia, E., Lussier, M., Bherer, L., Leroux, A., & McKinley, P. A. (2010). Benefits of cognitive dual-task training on balance performance in healthy older adults. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 65(12), 1344-1352. doi: 10.1093/gerona/gdq151
- Lord, C., Buss, C., Lupien, S. J., & Pruessner, J. C. (2008). Hippocampal volumes are larger in postmenopausal women using estrogen therapy compared to past users, never users and men: A possible window of opportunity effect. *Neurobiology of Aging*, 29(2008), 95-101.
- Lord, C., Duchesne, A., Pruessner, J. C., & Lupien, S. J. (2009). Measuring indices of lifelong estrogen exposure: self-report reliability. *Climacteric*, 1-8.

- MacLennan, A. H., Henderson, V. W., Paine, B. J., Mathias, J., Ramsay, E. N., Ryan, P., . . . Taylor, A. W. (2006). Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. *Menopause*, 13(1), 28-36. doi: 10.1097/01.gme.0000191204.38664.61 [doi] 00042192-200613010-00008 [pii]
- Maki, P. M. (2013). Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: a scientific update on clinical studies. *Menopause*, 20(6), 695-709. doi: 10.1097/GME.0b013e3182960cf8
- Maki, P. M., Gast, M. J., Vieweg, A. J., Burriss, S. W., & Yaffe, K. (2007). Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology*, 69(13), 1322-1330. doi: 10.1212/01.wnl.0000277275.42504.93
- Maki, P. M., & Sundermann, E. (2009). Hormone therapy and cognitive function. *Human Reproduction Update*, 15(6), 667-681. doi: 10.1093/humupd/dmp022
- Maller, J. J., Anstey, K. J., Reglade-Meslin, C., Christensen, H., Wen, W., & Sachdev, P. (2007). Hippocampus and amygdala volumes in a random community-based sample of 60-64 year olds and their relationship to cognition. *Psychiatry Research*, 156(3), 185-197. doi: 10.1016/j.psychres.2007.06.005
- Matthews, K., Cauley, J., Yaffe, K., & Zmuda, J. M. (1999). Estrogen replacement therapy and cognitive decline in older community women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(5), 518-523.
- Maylor, E. A., Reimers, S., Choi, J., Collaer, M. L., Peters, M., & Silverman, I. (2007). Gender and sexual orientation differences in cognition across adulthood: age is kinder to women than to men regardless of sexual orientation. *Archives of Sexual Behavior*, 36(2), 235-249.
- McGowan, J. F., & Duka, T. (2000). Hemispheric lateralisation in a manual-verbal task combination: the role of modality and gender. *Neuropsychologia*, 38(7), 1018-1027.
- Meinz, E. J., & Salthouse, T. A. (1998). Is age kinder to females than to males? *Psychonomic Bulletin & Review*, 5(1), 56-70.
- Miller, K. J., Conney, J. C., Rasgon, N. L., Fairbanks, L. A., & Small, G. W. (2002). Mood symptoms and cognitive performance in women estrogen users and nonusers and men. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(11), 1826-1830.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734
- Munro, C. A., Winicki, J. M., Schretlen, D. J., Gower, E. W., Turano, K. A., Munoz, B., . . . West, S. K. (2012). Sex differences in cognition in healthy elderly individuals. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*. doi: 10.1080/13825585.2012.690366
- Parsons, T., Rizzo, A., van der Zaag, C., McGee, J., & Buckwalter, J. (2005). Gender Differences and cognition among older adults. *Aging, neuropsychology and cognition*, 12, 78-88.
- Proust-Lima, C., Amieva, H., Letenneur, L., Orgogozo, J. M., Jacqmin-Gadda, H., & Dartigues, J. F. (2008). Gender and education impact on brain aging: a general cognitive factor approach. *Psychology and Aging*, 23(3), 608-620.
- Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(6), 730-748.
- Read, S., Pedersen, N. L., Gatz, M., Berg, S., Vuoksimaa, E., Malmberg, B., . . . McClearn, G. E. (2006). Sex differences after all those years? Heritability of cognitive abilities in old age.

- Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 61(3), P137-143.
- Resnick, S. M., & Henderson, V. W. (2002). Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: a critical time. *The Journal of the American Medical Association*, 288(17), 2170-2172. doi: jed20062 [pii]
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie* (2nd ed.). Paris.
- Robert, H., Casillas, J. M., Iskandar, M., D'Athis, P., Antoine, D., Taha, S., Van Hoecke, J. (2004). [The Dijon Physical Activity Score: reproducibility and correlation with exercise testing in healthy elderly subjects]. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*, 47(8), 546-554. doi: 10.1016/j.annrmp.2004.03.005
- Rogers, R. D., Monsell, S. (1995). Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. *Journal of Experimental Psychology: General*, 124(2), 207-231.
- Seo, E. H., Lee, D. Y., Choo, L. H., Kim, S. G., Kim, K. W., Youn, J. C., Woo, J. I. (2008). Normative study of the Stroop Color and Word Test in an educationally diverse elderly population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 21.
- Sherwin, B. B. (2005). Estrogen and memory in women: how can we reconcile the findings? *Hormones and Behavior*, 47(3), 371-375. doi: 10.1016/j.yhbeh.2004.12.002
- Sherwin, B. B. (2006). Estrogen and cognitive aging in women. *Neuroscience*, 138(3), 1021-1026.
- Sherwin, B. B. (2007a). The clinical relevance of the relationship between estrogen and cognition in women. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 106(1-5), 151-156.
- Sherwin, B. B. (2007b). The critical period hypothesis: can it explain discrepancies in the oestrogen-cognition literature? *Journal of Neuroendocrinology*, 19(2), 77-81. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01508.x
- Sherwin, B. B., & Henry, J. F. (2008). Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29(1), 88-113.
- Shumaker, S. A., Legault, C., Kuller, L., Rapp, S. R., Thal, L., Lane, D. S., Coker, L. H. (2004). Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *The Journal of the American Medical Association*, 291(24), 2947-2958.
- Shumaker, S. A., Legault, C., Rapp, S. R., Thal, L., Wallace, R. B., Ockene, J. K., Wactawski-Wende, J. (2003). Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 289(20), 2651-2662.
- Spence, I., Yu, J. J., Feng, J., & Marshman, J. (2009). Women match men when learning a spatial skill. *Journal of Experimental Psychology Learning Memory and Cognition*, 35(4), 1097-1103. doi: 2009-09620-007 [pii] 10.1037/a0015641 [doi]
- Stein, J., Luppia, M., Luck, T., Maier, W., Wagner, M., Daerr, M., Riedel-Heller, S. G. (2012). The assessment of changes in cognitive functioning: age-, education-, and gender-specific reliable change indices for older adults tested on the CERAD-NP battery: results of the German Study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 20(1), 84-97. doi: 10.1097/JGP.0b013e318209dd08

- Stuss, D. T. (2011). Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *J Int Neuropsychol Soc*, 17(5), 759-765. doi: 10.1017/s1355617711000695
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63(3-4), 289-298.
- Taylor, A. W., MacLennan, A. H., & Avery, J. C. (2006). Postmenopausal hormone therapy: who now takes it and do they differ from non-users? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 46(2), 128-135. doi: 10.1111/j.1479-828X.2006.00542.x
- Thilers, P. P., Macdonald, S. W., Nilsson, L. G., & Herlitz, A. (2010). Accelerated postmenopausal cognitive decline is restricted to women with normal BMI: longitudinal evidence from the Betula project. *Psychoneuroendocrinology*, 35(4), 516-524. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.08.018
- Tun, P. A., & Lachman, M. E. (2008). Age differences in reaction time and attention in a national telephone sample of adults: education, sex, and task complexity matter. *Developmental Psychology*, 44(5), 1421-1429.
- Van der Elst, W., Van Boxtel, M. P., Van Breukelen, G. J., & Jolles, J. (2006). The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment*, 13(1), 62-79.
- van Hooren, S. A., Valentijn, A. M., Bosma, H., Ponds, R. W., van Boxtel, M. P., & Jolles, J. (2007). Cognitive functioning in healthy older adults aged 64-81: a cohort study into the effects of age, sex, and education. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 14(1), 40-54.
- Vandenberg, S. G., & Kuse, A. R. (1978). Mental rotations, a group test of three-dimensional spatial visualization. *Perceptual & Motor Skills*, 47(2), 599-604.
- Verhaeghen, P. (2011). Aging and Executive Control: Reports of a Demise Greatly Exaggerated. *Current Directions in Psychological Science*, 20(3), 174-180. doi: 10.1177/0963721411408772
- Voyer, D., Voyer, S., & Bryden, M. P. (1995). Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychological Bulletin*, 117(2), 250-270.
- Wegesin, D. J., & Stern, Y. (2007). Effects of hormone replacement therapy and aging on cognition: evidence for executive dysfunction. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 14(3), 301-328.
- Wilson, R., Barnes, L., & Bennett, D. (2003). Assessment of lifetime participation in cognitively stimulating activities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 634-642. doi: 10.1076/jcen.25.5.634.14572
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17(1), 37-49.
- Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2008). The role of executive function and attention in gait. *Movement Disorders*, 23(3), 329-342; quiz 472. doi: 10.1002/mds.21720 [doi]
- Yonker, J. E., Adolfsson, R., Eriksson, E., Hellstrand, M., Nilsson, L. G., & Herlitz, A. (2006). Verified hormone therapy improves episodic memory performance in healthy postmenopausal women. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 13(3-4), 291-307.
- Yonker, J. E., Eriksson, E., Nilsson, L. G., & Herlitz, A. (2003). Sex differences in episodic memory: minimal influence of estradiol. *Brain and Cognition*, 52(2), 231-238.

Zaidi, Z. (2010). Gender Differences in Human Brain: A Review. *The Open Anatomy Journal*, 2, 37-55.

CHAPITRE II

ARTICLE 2. Differences Associated with Sex and the Use of Hormone Therapy in Cognitive Plasticity for Attentional Control in Adults over Fifty-Five Years Old

Differences Associated with Sex and the Use of Hormone Therapy in Cognitive
Plasticity for Attentional Control in Adults over Fifty-Five Years Old

Nathalie Castonguay and Maxime Lussier

Université du Québec à Montréal and Centre de recherche de l'Institut universitaire
de gériatrie de Montréal

Aurélia Bugaiska and Catherine Lord

Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal

Louis Bherer

Université du Québec à Montréal and Centre de recherche de l'Institut universitaire
de gériatrie de Montréal

Author Note

Nathalie Castonguay, Maxime Lussier and Louis Bherer, Department of psychology, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888 succursale Centre-ville, Montréal (Québec) H3C 3P8, Canada; Nathalie Castonguay, Maxime Lussier, Aurélia Bugaiska, Catherine Lord and Louis Bherer, Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, 4565 Chemin Queen-Mary, Montréal (Québec) H3W 1W5, Canada.

Aurélia Bugaiska is now at Laboratoire d'Étude de l'Apprentissage et du Développement, CNRS UMR 5022, Université de Bourgogne, France. Catherine Lord is now at Department of psychology, Université de Montréal, C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal (Québec) H3C 3J7, Canada. Louis Bherer is now at Department of psychology and PERFORM Center, Concordia University, 7200 rue Sherbrooke Ouest., Montréal (Québec) H4B 1R2, Canada.

This research was supported in part by a fellowship from the Canadian Institutes of Health Research (NC), the Canada research Chair program (LB) and a discovery grant from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (LB).

Correspondence concerning this article should be addressed to Louis Bherer, Department of Psychology and PERFORM Center, Concordia University, 7200 rue Sherbrooke O., Montréal (Québec) H4B 1R2, Canada, 1-514-848-2424, ext 4041, louis.bherer@concordia.ca.

E-mail addresses: Nathalie Castonguay, nath.castonguay@gmail.com, Maxime Lussier, lussier.maxime@gmail.com, Aurélia Bugaiska, aurelia.bugaiska@gmail.com, Catherine Lord, catherine.lord@umontreal.ca, Louis Bherer, louis.bherer@concordia.ca

Word counting: 12 128

Abstract (100 mots)

The present study investigated the effects of dual-task training in men ($n=31$), women using hormone therapy (HT users, $n=29$) and women who never used HT (never users, $n=31$). Participants were randomly assigned to dual-task training or to a control group. Divided attention, task switching and updating were assessed before and after the interventions. Task-set and dual-task costs were computed to assess cognitive mechanisms involved in divided attention. Results showed sex and HT-related differences in the effect of dual-task training. Men showed more difficulties than women in the ability to share attention between two visual tasks, however dual-task training did not improve performance. Training-induced improvement in task-set cost and task switching was greater in never users compared to HT users and men.

Keywords: executive functions, attentional control, sex differences, hormone therapy, cognitive aging, cognitive plasticity

Differences Associated with Sex and the Use of Hormone Therapy in Cognitive Plasticity for Attentional Control in Adults over Fifty-Five Years Old

A growing body of evidence suggests that neuronal and cognitive plasticity remain possible in older adults (Greenwood & Parasuraman, 2010). That is, the adult brain has the capacity for reorganization of neural networks through experience and learning or after a brain lesion. In aging, cognitive decline is highly heterogeneous between individuals (Glisky, Rubin, & Davidson, 2001; Willis & Schaie, 1986). Importantly, age-related cognitive decline may be influenced by a number of factors such as education, cognitive stimulation, aerobic physical activity, cognitive training and nutrition, through brain plasticity (see Greenwood & Parasuraman, 2010 and ; Kramer, Bherer, Colcombe, Dong, & Greenough, 2004, for good reviews). How these factors impact brain plasticity in older adults remain understudied.

Cognitive plasticity in older adults has often been studied through the effects of computerized training interventions. (K. Ball et al., 2002; Bherer et al., 2005a; Edwards et al., 2002; Edwards et al., 2005; Gajewski & Falkenstein, 2012; Karbach & Kray, 2009; Strobach, Frensch, Muller, & Schubert, 2012). In such studies, participants typically engage in computerized training programs tapping specific cognitive functions. Individualized feedback during the training program is often used to improve performance. Overall, cognitive training studies have showed that older adults can benefit from training in reasoning (K. Ball et al., 2002), episodic memory (Willis et al., 2006; see Zehnder, Martin, Altgassen, & Clare, 2009, for a meta-analysis), speed of processing (K. Ball et al., 2002; Edwards et al., 2002; Edwards et al., 2005), working memory (Buschkuhl et al., 2008) and attention (L. J. Ball, 2002; Bherer et al., 2005b; Gajewski & Falkenstein, 2012; Karbach, Mang, & Kray, 2010; Strobach et al., 2012). Cognitive training has also been associated with changes in the pattern of brain activation that were correlated with performance improvements (see Belleville & Bherer, 2012, for a review; Erickson et al., 2007).

Some studies suggest that the effects of cognitive interventions are influenced by some individual differences. For instance, Boron, Turiano, Willis, & Schaie, (2007) have examined the influence of sex, chronic disease history and prior cognitive decline on the effects of an inductive reasoning training in 335 individuals aged between 64 and 94. Their results indicate that women with no history of heart disease, but with a non-specified cognitive decline, showed a better improvement compared to men of all groups and compared to other groups of women. These results suggest that cardiovascular health may improve cognitive plasticity in older women. Sex also has an influence on the effects of a visuospatial training, with women showing larger improvements than men after training, to the point that sex-related differences in spatial abilities are greatly reduced after the intervention (Feng, Spence, & Pratt, 2007). A study from Niemeier, Marwitz, Leshner, Walker, & Bushnik, (2007) has also showed that female sex was associated with better executive function recovery after traumatic brain injury. The exact mechanisms involved in sex-related differences in plasticity are still poorly understood, but it has been suggested that estrogen-dependent neuroprotection may explain why women show improved cognitive outcome after traumatic brain injury, compared to men (Dick, 2009; Niemeier et al., 2007). Nevertheless, other studies have showed the opposite pattern of sex differences in cognitive outcomes after sport concussions (see Dick, 2009, for a review).

Although studies of sex-related differences in cognitive plasticity remain scarce, we know that both environmental influences and biological factors are involved (Halpern, 2000; Hamilton, 2008). Sex hormones notably estrogens are known to influence men's and women's cognition in both normal and pathological cognitive aging (Janicki & Schupf, 2010; Sherwin, 2003, 2006). In fact, in aging, hormonal fluctuations differ between men and women. Compared to men in whom hormone decline is slow and gradual, the drastic estrogen drop in women at menopause may have deleterious effects on cognition. Cognitive processes heavily dependent upon

the prefrontal cortex may be particularly affected because of the high concentrations of estrogen receptors found in this brain region (Brinton, 2009; Genazzani, Pluchino, Luisi, & Luisi, 2007). Working memory and executive functions are supported by the integrity of these brain regions (Herath, Klingberg, Young, Amunts, & Roland, 2001; Osaka et al., 2004; Squire & Zola, 1996), and neuroimaging studies have also shown that hormone therapy (HT) use induced changes in prefrontal cortex activation during cognitive tasks (Dumas, Kutz, Naylor, Johnson, & Newhouse, 2010; Joffe et al., 2006). Evidence suggests that estrogen depletion in postmenopausal women may be associated with a higher risk of cognitive decline in women compared to men (see Irvine, Laws, Gale, & Kondel, 2012; Janicki & Schupf, 2010, for a review). Menopausal transition in women has also been associated with cognitive decline in some studies (Elsabagh, Hartley, & File, 2007; Fuh, Wang, Lee, Lu, & Juang, 2006; Thilers, Macdonald, Nilsson, & Herlitz, 2010), but not in all (Herlitz, Thilers, & Habib, 2007).

The most convincing evidence of an association between estrogen and prefrontal functions are those showing HT-related enhancement in cognitive performance in task supported by the prefrontal cortex in postmenopausal women. Most cross-sectional studies have revealed positive HT effects on working memory (Duff & Hampson, 2000; Keenan, Ezzat, Ginsburg, & Moore, 2001; Miller, Conney, Rasgon, Fairbanks, & Small, 2002), attention (Schmidt et al., 1996) and executive functions (see Keenan et al., 2001; Maki & Sundermann, 2009, for a review; Wegesin & Stern, 2007). Results of randomized controlled trials (RCTs) have been less conclusive. In fact, some RCTs have showed beneficial HT effects on cognition (Bagger, Tanko, Alexandersen, Qin, & Christiansen, 2005; Duka, Tasker, & McGowan, 2000; Joffe et al., 2006; Krug, Born, & Rasch, 2006; Maki & Sundermann, 2009), others have found no association between HT use and cognition (Barrett-Connor & Kritzer-Silverstein, 1993; Dumas et al., 2010; Resnick et al., 2009; Yaffe et al., 2006), and finally some RCTs have even shown an increased risk of cognitive decline in women

using HT (Espeland et al., 2004; Maki, Gast, Vieweg, Burriess, & Yaffe, 2007; Rapp et al., 2003; Shumaker et al., 2004; Shumaker et al., 2003). The critical window of opportunity hypothesis for the use of HT has been recently proposed to explain these conflicting results (MacLennan, 2007; MacLennan et al., 2006; Sherwin, 2005, 2007b). According to this hypothesis, HT use around the time of menopause is thought to be associated with beneficial effects on cognition, whereas a later HT initiation could increase the risk of cognitive decline. Recent studies have showed results in favor of this assumption (MacLennan et al., 2006; see Maki, 2013, for a review). These results also suggest that HT use in women may have an impact on sex-related differences in cognitive performance during aging.

Normal aging is often associated with a decline in executive functions (Bherer, Belleville, & Hudon, 2004; van Hooren et al., 2007). Executive functions rely on a set of elementary cognitive mechanisms such as updating and working memory, inhibition, switching, and divided attention, which are involved in goal-directed behaviors (Miyake et al., 2000). Beyond a generalized age-related slowing effect on cognition, task switching and dual-task performances are mainly affected by aging (Verhaeghen, 2011). Decline in divided attention has a significant impact in everyday life (see Fraser & Bherer, 2013, for a review), and has shown to be more important in men (Hollman, Youdas, & Lanzino, 2011).

Dual-task training programs have recently been developed in a way to improve divided attention in older adults (K. Ball et al., 2002; Bherer et al., 2005a; Lussier, Gagnon, & Bherer, 2012; Silsupadol et al., 2009; Strobach et al., 2012). In a large randomized controlled trial with older adults, K. Ball et al., (2002) have evaluated the short- and long-term effects of a divided attention training consisting of quickly locating multiple visual stimuli simultaneously presented. Older adults showed improved performance in visual search after training and the training-related effect was maintained for 2 years. In another study on dual-task training with younger and older adults, participants executed separately and concurrently a visuomotor task and

a mental-operation task (Kramer & Larish, 1995). Results indicated that improvement in divided attention was greater in older adults than in younger adults. Nonetheless, the dual-task used in the Kramer & Larish study (1995) was difficult and complex in terms of cognitive processes involved. Recent proposals suggest to dissociate at least two attentional costs of sharing attention between concurrent tasks, as compared with a task performed alone (Schumacher et al., 2001). The first attentional cost would be linked to preparing and maintaining multiple stimulus-response sets in memory. This task-set cost is assessed by comparing performance on a single task performed alone with performance on the same task performed in a dual-task context. Another attentional cost would be incurred by the actual need to coordinate multiple perceptions and motor responses at the same time. This dual-task cost is assessed by comparing performance on a task performed alone in a dual-task condition to the same task executed in combination with another concurrent task. Computerized dual-task training, in which a set of multiple reaction time tasks must be performed at the same time, has been designed to provide insight into these basic mechanisms involved in dual-task performance. Results have showed that both attentional costs (e. g. task-set cost and dual-task cost) improve with dual-task training in older adults (Bherer et al., 2005a, 2006, 2008; Strobach et al., 2012). Furthermore, improvement in dual-task performance in older adults has been associated with an increased brain hemispheric asymmetry in dorsal and ventral prefrontal cortex, a brain activation pattern similar to the one observed in younger adults (Erickson et al., 2007). In light of previous studies that have showed sex differences in dual-task performance in older adults (Hancock, Lesch, & Simmons, 2003; Hollman et al., 2011), further investigations are required to inform us on sex-related differences in mechanisms supporting dual-task performance in older adults. To our knowledge, sex- and HT-related differences on dual-task training in normal aging have never been addressed thus far.

In sum, cognitive plasticity capacity remains in later life, but can be affected by individual factors including sex. Furthermore, sex hormones are known to influence sex differences in normal cognitive aging. Given that age-related decline in divided attention may have serious consequences in older individuals' everyday life, it is of major concern to find effective interventions that increase performance in the ability to share attention between two tasks. Recently developed dual-task trainings have showed promising results to improve basic mechanisms involved in divided attention. So far, the effects of individual differences such as sex and HT-related differences on dual-task training in older individuals remain unknown.

The present study investigated sex and HT-related differences on cognitive plasticity for attentional control in adults aged between 55 and 65 years of age. Men, postmenopausal women using HT and postmenopausal women who had never used HT engaged in a dual-task training program. Performance of the three groups was compared before and after the training on a comprehensive neuropsychological battery with a specific interest on executive functions. Participants have been randomly assigned to a dual-task training group or a control group. In order to control for social contacts and general cognitive stimulation, we have used an active control group including the same number of sessions than the training group, but in which no specific cognitive function was trained. In accordance with the critical window hypothesis for HT beneficial effects on cognition in postmenopausal women, only women who have initiated HT around menopause were included in the HT user group.

Method

Participants

Participants were recruited by newspaper advertisements, flyers, laboratory web site and participant pool of the research center where the study took place. Sixty

postmenopausal women and 31 men living in the community participated in the study (mean age = 61.6; mean education = 15.3). All participants reported good health (mean score was 4.4 on a 5-point scale) and adequate or corrected visual and auditory acuity. Participants were excluded from the study if they reported a history of severe neurological condition, a major surgery in the last 6 months, if they were taking antidepressant or anxiolytic medications, and if they had a body mass index (BMI) under 18.5 or over 30. Participants were screened for cognitive impairment or depression and they were excluded if they scored lower than 27 on the Mini-Mental State Examination (MMSE) and higher than 20 on the 30-items Geriatric Depression Scale (GDS, moderate to severe depression).

Postmenopausal women were divided in two groups: Women who had never used HT (never users) and women who had started to use HT at the time of their menopause (HT users). In women, additional exclusion criteria consisted of having had an early menopause (e.g. before 45 years old) or a bilateral oophorectomy. In accordance with the recently proposed critical timing hypothesis for beneficial effects of estrogens on cognitive functions (MacLennan et al., 2006; Sherwin, 2006, 2007a), women were included in the HT users group only if they had initiated HT no later than one year after menopause. The duration of HT should be for at least 1 year. Self-reported information using a modified version of a self-reported questionnaire by Lord, Duchesne, Pruessner, & Lupien (2009) was used to collect information about HT and menopause. A copy of the hormonal prescription was obtained to check HT specificities. Given the possible confounds of the period of use of HT (past vs. current users) in HT users (Matthews, Cauley, Yaffe, & Zmuda, 1999), preliminary analyses were performed to compare past and current users. Statistical analyses revealed that the two subgroups were similar on age, education, depression and all baseline neuropsychological measures (all $ps > .05$). Therefore, past and current HT users were pooled together for subsequent analyses.

All subjects received a financial compensation for their time (90 CAD). The study was approved by the ethics committee of the Geriatric hospital where the study took place and all participants provided written informed consent.

Procedure and Material

A research assistant conducted a telephone interview to verify exclusion criteria. Selected participants were then randomly assigned to the cognitive training group or to the control group according to a block randomization plan generated via a website (www.randomization.com). Eighty-nine participants completed the training program, with a participation rate of 97% during both interventions (cognitive training and control). There was no lost to follow-up. Figure 1 presents sample selection.

(Insert Figure 1 about here)

In an initial individual 2-hour session, participants completed a neuropsychological assessment battery administered by a trained student in neuropsychology who did not take part in the intervention program. Within two weeks after this first session, participants engaged in a 1-h pre-training session in which two different task combinations were administered (visual and auditory dual-tasks). Participants from both the training and the control groups next received five 1-h sessions over a period of 2-3 weeks. The training group engaged in a divided attention training program (described below). The control group received 5 teaching sessions on learning to search the Internet without formal evaluation. Lastly, in a 1-week interval, participants completed a 1,5-h post-training session in which executive tasks were reassessed. The research protocol was completed within a 4 to 5-week period. Throughout their participation in the experiment, participants were not aware of the participation of another group. A debriefing session was included in the last session.

The neuropsychological assessment involved tests of general verbal abilities (Similarities, WAIS-III), processing speed (Digit Symbol, WAIS-III), and immediate memory (Digit Span, WAIS-III). Questionnaires about cognitively stimulating activities across the life span (Wilson, Barnes, & Bennett, 2003) and sleep habits (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989) were given to participants. Questionnaires on menopausal symptoms (Menopause Rating Scale, MRS, Greene, 2002) and lifetime estrogen exposure (Lord et al., 2009) were also given to women. Questionnaires were all screened for missing answers.

Table 1 presents demographic data, HT information, and baseline neuropsychological tests performance. Demographic, general cognitive data and menopause and HT information were analyzed with univariate ANOVAs with training (dual-task training vs. control) and group (HT users, never users and men) as between subject factors. Participants in both training and control groups were comparable for all demographic, cognitive and menopausal data (all $ps > .05$). There was no difference between HT users, never users and men in all measures. There was a significant group X training interaction for age, $F(2, 83) = 4.02, p = .022$, Similarities, $F(2, 83) = 4.01, p = .022$, and Digit Symbol, $F(2, 83) = 4.24, p = .018$. In fact, never users in the training group were older and scored lower on Digit Symbols at baseline compared to never users in the control group. Furthermore, HT users in the training group obtained a higher score on Similarities compared to HT users in the control group. Consequently, age, Digit Symbol score and Similarities score were included as co-variables in analyses that involved both training and group as between-subjects variables.

(Insert Table 1 about here)

Computer sessions took place in a quiet room in which computers were available for each participant in cubicles to avoid distraction. Computerized task combinations (visual training dual-task, visual and auditory pre- and post-training dual-tasks) were performed on a PC Pentium 4 with a 19" flat screen. Visual stimuli appeared in the

middle of the screen in white on a black background at a viewing distance of approximately 45 cm. At this distance, visual stimuli subtended a vertical visual angle of 1.15° and a horizontal visual angle of 0.76° . Auditory stimuli were presented via headphones with a volume control so that participants could adjust sound level if needed. Task instructions were given by a trained student and were also presented on the screen before each step of the task. Blocks were started by pressing the spacebar and subject's response triggered the next trial. In visual task combinations, stimuli remained on the screen until the subject's response. In the auditory task combination, stimuli were heard during 500 ms. In the case of an error, a buzzer sound was heard and a red signal appeared on the bottom of the screen (no buzzer sound was heard in the auditory task).

In order to assess task-set and dual-task costs, three types of trials were included in computerized dual-tasks. In single-pure trials, participants responded to only one task at a time. In single-mixed trials, stimuli of both tasks could appear in a same block, but only one at a time. In dual-mixed trials, subjects performed the two tasks concurrently, with a randomly varying inter-stimulus interval of between 850 and 2850 ms. The task-set cost was calculated from the difference between the mean of single-mixed and single-pure trials. The dual-task cost was calculated from the difference between the mean of dual-mixed and single-mixed trials. Participants were asked to respond as quickly and as accurately as possible and to not prioritize one task over the other in dual-mixed blocks. A legend was provided on the left and right bottom of the screen for each task as a reminder of stimuli-key association.

Pre-training and post-training sessions.

Two-back task.

This task evaluates working memory and updating (Lezak & Lezak, 2012). A list of 28 letters was read and participants had to say whether the letter was the same or not as two letters back. Outcome measures were the number of correct responses and the completion time.

Paper-and-pencil dual-task.

This dual-task paradigm assesses divided attention (Della Sala, Baddeley, Papagno, & Spinnler, 1995). Participants were required to perform two tasks separately and concurrently. The first task consisted of recalling lists of digits at the length of the baseline span. The second task was a tracking task in which blank boxes were filled with an "X". Each condition (singles and dual) lasted 2 minutes. A dual-task index was calculated from scores obtained on each condition (Della Sala, Baddeley, Papagno, & Spinnler, 1995). This index represents the decrease of performance in the dual-task condition compared to single conditions.

Number-letter task.

This paper-and-pencil switching task included a letter task (vowel – consonant) and a digit task (odd – even) that were presented under three different conditions; 1-single letter, 2-single digit, and 3-switching (Rogers, 1995). Each condition included 32 trials. Completion time and number of errors in each condition were scored. Mean completion time and mean errors of the 2 single conditions were calculated and a switching cost was computed from the difference between single and switching conditions.

Computerized task combinations.

Computerized dual-tasks used in pre- and post-training sessions were similar to those used in the study of Bherer & al. (2008). Two task combinations were used in which two visual or two auditory discrimination tasks were performed both separately and concurrently. These untrained tasks were used to assess the generalization of learning from the training task and may be referred to as transfer tasks. First, the visual task combination consisted of identifying a letter (A, B or C) and an arrow direction (left, right or up). The letter A, B or C was answered with the left hand by pressing the letter A, S or D, respectively, from the keyboard and the arrow task was answered with the right hand by pressing the number 4, 6 or 8, respectively for left, right or up, on the numeric keypad. Second, the auditory task combination consisted of identifying a high or a low tone (440 versus 990 Hz, duration = 250 ms) and identifying if a tone was heard on the left or right side of the headphone. Participants responded with their index and middle fingers of their left or right hand. Response hand to both tasks was counterbalanced across participants.

Procedure was identical in both task combinations. Six blocks of trials were presented. First, two single-pure blocks, one for each task, were presented. These single-pure blocks contained 24 trials. The third block included 48 single-mixed trials and the two following blocks included 60 dual-mixed trials. Finally, a block of single-mixed trials was presented. No feedback was provided.

Training sessions.

The cognitive training consisted of a divided attention training program similar than the one used by Bherer et al. (2008), including two visual discrimination tasks performed both separately and concurrently. One task was to identify a shape (circle, square or rhombus) and the other task was to identify a number (3, 5 or 8). One task was answered by pressing the letter A, S or D from the keyboard and the other task

was answered by pressing the numeric keys 4, 5 or 6. Response hand to both tasks was counterbalanced between subjects.

The design of cognitive training sessions was similar to the one in pre- and post-training sessions (single-pure, single-mixed, dual-mixed and single-mixed). However, some specific characteristics differed between the pre- and post-training task combinations and the training task combination. First, the number of dual-mixed blocks was higher in the training program, each training session including 6 dual-mixed blocks. Second, the number of trials in each block was higher. In fact, at the end of each training session, participants completed 72 single-pure trials, 240 single-mixed trials and 1080 dual-mixed trials. Finally, in the training task dual-mixed blocks, a continuous and individualized adaptive feedback was provided by a histogram that appeared at the bottom of the screen, in the middle of the two legends. A bar for each task provided an indication of RT performance. Bars of both tasks could move into red (to slow), orange (good) and green (excellent). Participants were asked to try to keep as possible as they can both bars in the orange or green portions. When an error was committed, the bar turned red. An individualized feedback of reaction time and accuracy at the end of each session also allowed participants to follow their performance improvement across sessions.

Data Analyses

Analyses of the computerized task combinations (training and pre- and post-training dual-tasks) were conducted on reaction time (RT, ms) and error rate (% of errors). The first three trials of each block, incorrect trials and trials answered after 4000 ms were removed from RT analyses. Mean RT and error rate were computed for each task and each type of trials.

Three sets of analyses were conducted. First, to examine sex- and HT-related differences on training effects, we analyzed participants' performance during the 5 training sessions with an ANOVA with group as the between-subjects factor and task (left and right hand tasks), trial type (single-pure, single-mixed and dual-mixed) and session (1-5) as within-subject factors.

Second, we examined the effects of the training regimen (training vs. control) and sex- and HT-related differences (three groups: HT users, never users and men) in the two pre- and post-training dual-tasks (visual and auditory dual-tasks). Analyses were performed separately for the visual dual-task and the auditory dual-task using ANCOVAs with training and group as between-subjects factors and task (letter and arrow for the visual dual-task and left and right hand for the auditory dual-task), session (pre-training vs. post-training) and trial type (single-pure, single-mixed and dual-mixed) as within-subject factors. Age, Digit Symbol raw score and Similarities raw score were the covariates.

The third set of analyses was conducted to investigate effects of training and sex-related differences in executive measures. Separate univariate ANCOVAs were performed for each task, with training and group as between-subjects factors. Dependent variable was the improvement score calculated from the difference of performance between the pre- and the post-training sessions, which allow to control for possible individual and group differences at the pre-training session.

All statistical analyses were performed using SPSS 21. Sex and HT-related differences were examined with the Bonferroni-corrected Post Hoc comparisons, since comparisons between men and HT users or never users provide information about sex differences and comparisons between both groups of women tell us about HT effects. Significant interactions were decomposed with simple effects. In the case of a significant effect of a repeated-factor with more than two levels (e.g., 3 trial types, 5 training sessions), repeated-contrasts were used, which provides a

comparison of differences between two consecutive levels of a repeated factor. Greenhouse-Geisser correction for within-subject factors was used when the assumption of sphericity was not met that is, when the Mauchly's test was significant. Partial Eta Squares were used to indicate effect sizes of a significant effect or an interaction. All effects are reported as significant at $p < .05$.

Results

Training Sessions

Data from 6 participants were missing for the last training session because of technical problems. In order to ensure that the training effects observed were not influenced by the exclusion of these participants, analyses have been also conducted with only 4 training sessions and compared to full analyses. Analyses with only the 4 sessions did not change the pattern of results. Therefore results are reported here for analyses that included all sessions.

Reaction time.

Figure 2 shows mean RT for the training task combination across the 5 training sessions as a function of trial type. Results of the ANOVA are presented in Table 2. A main effect of the task indicated that participants were slower in the left hand task (829 ms) than in the right hand task (791 ms). Since this task effect did not interact with any other variable (trial type, session or group), results from both tasks were pooled together for subsequent analyses.

(Insert Figure 2 about here)

(Insert Table 2 about here)

A main effect of trial type was observed. Repeated contrasts showed that participants were slower in the single-mixed trials (734 ms) compared to the single-pure trials (673 ms), indicating a significant task-set cost, $F(1, 38) = 137.36, p = .00, \eta^2_p = .78$, and that participants were slower in the dual-mixed trials (1023 ms) compared to the single-mixed trials, indicating a significant dual-task cost, $F(1, 38) = 202.63, p = .00, \eta^2_p = .84$. Regarding the effects of training, the main effect of the sessions was significant and repeated contrasts indicated that RT significantly decreased between each training session (all $ps < .02$). This beneficial effect of training differed according to the trial type, as observed by a significant trial type X session interaction. Simple effects revealed that RT in single-pure trials significantly decreased between sessions 1 and 2, $p = .000$, and between session 3 and 4, $p = .008$. In single-mixed trials, RT significantly decreased between session 1 and 2, $p = .000$, between session 2 and 3, $p = .000$, and between session 3 and 4, $p = .002$, but not between session 4 and 5 ($p = \text{n.s.}$). RT in dual-mixed trials significantly decreased between each consecutive training session (all $ps < .01$). Repeated contrasts indicated that the task-set cost decreased significantly only between session 4 and 5, $F(1, 38) = 8.34, p = .01, \eta^2_p = .18$, whereas the dual-task cost decreased significantly between all sessions (all $ps < .03$).

As showed in Table 2, HT users, never users and men showed comparable performance at the task and comparable training effects as indicated by the absence of a main effect of group or an interaction between the group and the trial type and the session.

Error rate.

(Insert Table 3 about here)

Table 3 shows percentage of error data for the training dual-task across the five training sessions. There was no main effect of task, $F(1, 35) < 1$, $p = \text{n.s.}$, and no interaction involving the task, thus results from the two tasks were pooled together for subsequent analyses. There was a significant main effect of trial type, $F(2, 70) = 34.51$, $p = .00$, $\eta^2_p = .50$, and repeated contrasts indicated that participants did less errors in the single-mixed trials (.90%) compared to the single-pure trials (1.36%), $F(1, 35) = 8.23$, $p = .007$, $\eta^2_p = .19$, and that participants did more errors in the dual-mixed trials (2.43%) compared to the single-mixed trials, $F(1, 35) = 88.51$, $p = .000$, $\eta^2_p = .72$. A significant main effect of the session was observed, $F(4, 140) = 12.38$, $p = .000$, $\eta^2_p = .26$, and was qualified by a significant higher-order interaction between the trial type and the session, $F(8, 280) = 3.51$, $p = .025$, $\eta^2_p = .09$, indicating a differential session effect according to trial types. Simple effects showed that error rate in single-pure and in single-mixed trials did not significantly change between each training session, whereas in dual-mixed trials, performance significantly improved between session 1 and 2, $p = .000$, and between session 2 and 3, $p = .012$.

Overall performance was comparable between HT users, never users and men, as observed by a non significant main effect of group, $F(2, 35) < 1$, $p = \text{n.s.}$, a non significant group X trial type interaction, $F(4, 70) = 1.31$, $p = \text{n.s.}$, and a non significant group X session interaction, $F(8, 140) = 1.24$, $p = \text{n.s.}$

Pre- and Post-Training

Visual and auditory task combinations.

Data from 1 HT user participant in the training group were missing for the visual and the auditory task combinations. For the auditory dual-task, data from participants with self-reported hearing impairments were excluded from the analyses (i.e. a score of 3 or less on a 5-point scale). The inclusion of the three-level group factor (HT users,

never users and men) greatly increases complexity when it comes to interpret higher-order interactions. Therefore, all significant interactions including group and trial type were analyzed separately with attentional costs (task-set cost and dual-task cost), when repeated contrasts were significant.

Reaction time.

Mean RT across the 2 task combinations (visual and auditory) for pre- and post-training sessions in both intervention groups are presented in Figure 3. Results from the ANCOVA (see Table 2) indicated a main effect of trial type for the visual task combination and the auditory task combination. Repeated contrasts showed that participants were faster in the single-pure trials than in the single-mixed trials, indicating a significant task-set cost, for the visual task combination, $F(1, 79) = 3.86$, $p = .053$, $\eta^2_p = .047$, but not for the auditory task combination, $F(1, 67) < 1$, $p = \text{ns}$. Participants were also slower in the dual-mixed trials compared to the single-mixed trials, indicating a significant dual-task cost, for the visual task combination, $F(1, 79) = 7.59$, $p = .007$, $\eta^2_p = .09$, and for the auditory task combination, $F(1, 67) = 6.57$, $p = .013$, $\eta^2_p = .09$.

(Insert Figure 3 about here)

There was a significant training X session interaction for the visual dual-task, indicating that improvement differed according to the training regimen. Simple effects showed that performance improved after the intervention in both conditions but effect sizes showed a larger improvement in the training group, $F(1, 79) = 66.74$, $p < .001$, $\eta^2_p = .46$, than in the control group, $F(1, 79) = 17.41$, $p < .001$, $\eta^2_p = .18$. In fact, while RT was equivalent between the training and the control groups at pre-test, $F(1, 79) < 1$, $p = \text{n.s.}$, participants from the training group responded faster than those in the control group at post-test, $F(1, 79) = 4.90$, $p < .05$, $\eta^2_p = .058$. This effect of

training regimen also differed according to trial type as indicated by a significant training X session X trial type interaction, $F(2, 158) = 3.81, p = .048, \eta^2_p = .046$. Repeated contrasts showed that this interaction was due to a differential training effect in the dual-task cost, $F(1, 79) = 3.17, p = .079, \eta^2_p = .04$, but not in the task-set cost, $F(1, 79) = 1.81, p = .183, \eta^2_p = .02$. Simple effects showed that in dual-mixed trials, RT improved in both the training and the control groups from pre- to post-training sessions (all $ps < .05$). But again, the training group responded faster than the control group at the post-training session, $F(1, 79) = 6.90, p = .01, \eta^2_p = .08$. In the auditory task combination, no differential effect of the training group was observed, as indicated by the absence of training X session or training X session X trial type interaction.

With regard to the question of interest, HT users, never users and men showed a different performance pattern in the visual dual-task, as indicated by a significant group X task X trial type interaction. Repeated contrasts showed significant group differences in task-set cost, $F(2, 79) = 4.51, p = .01, \eta^2_p = .10$, and dual-task cost, $F(2, 79) = 3.32, p = .04, \eta^2_p = .08$. Figure 4 shows RT task-set and dual-task costs for each group as a function of task. Simple effect analyses indicated a smaller task-set cost in the letter task than in the arrow task in men, $F(1, 79) = 17.78, p = .000, \eta^2_p = .184$, and never users, $F(1, 79) = 41.12, p = .000, \eta^2_p = .342$, whereas HT users showed an equivalent task-set cost in both tasks, $F(1, 79) = 3.48, p = \text{n.s.}$ Simple effect analyses of the dual-task cost revealed that HT users and men showed a lower dual-task cost in the letter task (HT users: 319 ms, men: 309 ms) than in the arrow task (HT users: 365 ms, men: 370 ms), whereas the dual-task cost did not differ between tasks in never users (letter: 339 ms, arrow: 351 ms). There were no other significant interaction involving training or session, as observed by a non significant group X session X task X trial type interaction, $F(4, 158) < 1, p = \text{n.s.}$, or group X training X session X task X trial type interaction, $F(4, 158) < 1, p = \text{n.s.}$

(Insert Figure 4 about here)

In the auditory dual-task, there was a trend for a significant group X training X session X trial type interaction, $F(4, 134) = 2.44, p < .07, \eta^2_p = .07$. Repeated contrasts reached significance for the task-set cost, $F(2, 67) = 3.81, p = .03, \eta^2_p = .10$, but not for the dual-task cost, $F(2, 67) < 1, p = \text{n.s.}$ Simple effect analyses of the task-set cost showed that only never users from the training group improved their task-set cost between pre- and post sessions, $F(1, 67) = 12.03, p < .001, \eta^2_p = .152$, (see figure 5). For the training group at the post-test session, never users showed a significant lower task-set cost compared to HT users ($p < .05$). Men did not differ significantly from both groups of women after the training (all $ps > .05$). Finally, analyses revealed that before interventions, men showed a lower task-set cost compared to never users ($p < .01$), but an equivalent task-set cost compared to HT users ($p = \text{n.s.}$). Both groups of women did not differ in their task-set cost at pre-test ($p = \text{n.s.}$).

(Insert Figure 5 about here)

Error rate.

For the visual dual-task, accuracy data were missing for 1 man from the training group and from 1 HT user in the control group. For the auditory task combination, accuracy data were missing for 1 HT user from the control group.

There was no main effect of task in both the visual task combination, $F(1, 77) < 1, p = \text{n.s.}$, and the auditory task combination, $F(1, 66) < 1, p = \text{n.s.}$ We observed no intervention-related improvement in the error rates in both task combinations, as observed by a non significant main effect of session (visual: $F(1, 77) = 2.02, p = \text{n.s.}$; auditory: $F(1, 66) < 1, p = \text{n.s.}$) or training X session interaction (visual: $F(1, 77) = 1.92, p = \text{n.s.}$; auditory: $F(1, 66) = 1.13, p = \text{n.s.}$). Furthermore, analyses indicated no main effect of trial type in both the visual task combination, $F(2, 154) = 1.70, p = \text{n.s.}$, and the auditory task combination, $F(2, 132) < 1, p = \text{n.s.}$, which suggests that the

error rate was equivalent between single-pure, single-mixed and dual-mixed trials. No effect or interaction involving the group reached significance.

Executive Functions.

Table 4 shows results in the executive functions tests as a function of training group in the pre- and post-test sessions for the three groups (HT users, never users and men). Figure 6 shows improvement scores of executive tasks for the three groups as a function of training.

(Insert Table 4 about here)

(Insert Figure 6 about here)

Working memory.

Data from 1 never user in the training group were excluded from analyses of the 2-back task because she misunderstood the task. Analyses of the number of correct responses showed no beneficial effect of training as indicated by a non significant main effect of training, $F(1, 79) < 1$, $p = \text{n.s.}$ The main effect of group was not significant, $F(2, 79) = 1.09$, $p = \text{n.s.}$, and no training X group interaction was observed, $F(2, 79) = 2.68$, $p = \text{n.s.}$ Execution time data were available for 75 participants. Analyses of execution time revealed no significant main effect of training, $F(1, 66) = 1.18$, $p = \text{n.s.}$, group, $F(2, 66) = 2.21$, $p = \text{n.s.}$, or training X group interaction, $F(2, 66) = 1.21$, $p = \text{n.s.}$

Divided attention.

Performance improvement at the paper and pencil divided attention task was equivalent between training and control groups, as observed by a non significant main effect of training, $F(1, 80) < 1, p = \text{n.s.}$ There was no significant main effect of group, $F(2, 80) < 1, p = \text{n.s.}$, and no significant training X group interaction, $F(2, 80) < 1, p = \text{n.s.}$

Task switching.

Data from 3 participants in the training group were excluded from the analyses because they misunderstood the task (1 HT users, 1 never users and 1 man). Data were missing for 1 never user participant from the control group. The main effect of training was not significant, $F(1, 76) < 1, p = \text{n.s.}$ There was however a significant main effect of group, $F(2, 76) = 4.63, p = .013, \eta^2_p = .109$, and Post Hoc tests indicated that never users showed a larger improvement compared to men ($p = .015$), whereas the improvement of both groups of women did not differ ($p > .05$). Improvement in HT user and men did not differ ($p > .05$). This group difference did not interact with condition, $F(2, 76) < 1, p = \text{n.s.}$

Accuracy analyses indicated no main effect of training, $F(1, 76) = 2.34, p = \text{n.s.}$, group, $F(2, 76) < 1, p = \text{n.s.}$, and no training X group interaction, $F(1, 76) = 1.23, p = \text{n.s.}$

Discussion

The goal of this study was to examine sex-related and HT-related differences on dual-task training in older adults. We used a computerized divided attention training program allowing us to assess basic mechanisms involved in dual-task performance, namely task-set and dual-task costs. Visual divided attention, auditory divided attention, updating and task switching were assessed before and after the intervention.

The inclusion of a large range of executive tasks was important to assess sex and HT-related differences in the extent to which executive functions can be improved with dual-task training. Furthermore, an active control group was used to compare divided attention training effects to those from an intervention involving social contacts, regular travels to the center and general cognitive stimulation, without any specific interest on executive functions. In aging, estrogen may differently impact men and women's cognitive health. Estrogen levels drop during aging is more drastic in women than in men. Therefore, we have considered the neuroprotective effect of estrogen in women by separating them according to HT use at menopause. For HT user participants, we have used selection criteria in accordance with the critical window hypothesis for HT beneficial effects on cognition.

Results of the present study suggest strong sex- and HT-related differences in the effects of dual-task training on executive functions. Overall, our findings indicate that sex and HT-related differences on cognitive plasticity in attentional control are specific to some executive functions. In fact, results showed improved task switching in never users after dual-task training to a greater extent than HT users and men. With regards to the auditory task combination, only never users have benefited from dual-task training to improve their task-set cost. This was not observed in the control group, which suggests a specific dual-task training effect in never users. Moreover, never users presented more difficulties than men before the intervention in the task-set cost of the auditory dual-task. These results are consistent with previous studies on sex-related differences in task switching (Tun & Lachman, 2008). Performance improvement at the letter-number switching task was also larger in never users than in men following the intervention. Task-set cost may be conceptually viewed as a switching measure, since the two tasks are executed alternately in single-mixed trials and performance is compared to that of a single task performed alone in a pure block. Thus, never users, who seem to present difficulties in executive functions, are those showing a significant improvement in measures of task switching. No transfer has

been observed for the dual-task cost following dual-task training in both men and women. These results are important because they suggest that following dual-task training, transfer to a dual-task using stimuli of a different modality than the trained task would be possible only in individuals presenting attentional control difficulties, that is never users in the present study. Our study is the first to show that sex- and HT-related differences in the effects of dual-task training are specific to the task-set cost. Our results are consistent with previous studies on sex differences in cognitive plasticity revealing that women benefited to a greater extent than men from cognitive training, notably because they showed lower performance before the intervention (Boron et al., 2007; Feng et al., 2007).

Unexpectedly, improvement of the number-letter switching task in never users did not differ between the dual-task training group and the control group. Since we did not observe improvement in all groups, a test-retest effect is unlikely. It is possible that general cognitive stimulation involved in the control condition of the present study, which involved learning new methods to search on the Internet, has been as beneficial as dual-task training to improve task switching performance in never users. At first glance, these results seem contradictory with the fact that never users in the control group did not improve their task-set cost in the auditory task combination, a task more similar to the trained task. Nonetheless, the auditory dual-task is known to be more demanding in terms of working memory load, that is, the task-set cost is larger in the auditory dual-task than in the visual dual-task (Bherer et al., 2008). Consequently, it is possible that cognitive stimulation associated with the intervention in the control group has been insufficient to lead to improvement in the auditory task-set cost.

For the visual task combination, dual-task cost improvement was equivalent between HT users, never users and men, as a result of an improvement in reaction time in dual-mixed trials. Although participants benefit from both interventions to improve dual-task cost, the decrease was larger in the dual-task training group compared to the

control group. This clearly suggests that training-induced improvement in divided attention, more specifically in the capacity to coordinate the execution of two tasks presented simultaneously. This transfer effect after dual-task training does not change according to sex and HT use. Dual-task training did not lead to improvement of the task-set cost for the visual dual-task. In Bherer et al., (2008), older participants improved the task-set cost, as well as the dual-task cost, in a visual dual-task after training. This could be linked to the fact that the training program in Bherer's study included more single-mixed trials than the training dual-task in the present study.

During the dual-task training, results have indicated improvement of reaction time across the sessions. Improvement was mainly observed for the dual-task cost, which decreased between each training session, independently of sex and HT. Surprisingly, we did not observe group difference for the task-set cost in the training task, as we observed for the visual and auditory dual-tasks. However, the trained task was designed to tap the dual-task cost more than the task-set cost. Consequently, the task-set cost in the training dual-task was smaller (61 ms) than in the visual dual-task (152 ms) and the auditory dual-task (326 ms). It is thus likely that the trained task did not allow the detection of group differences in task-set cost.

Results of the present study suggest that besides training effects, men have more divided attention difficulties in the visual dual-task, showing larger task-set and dual-task costs for one task compared to the other. Thus, men seem to prioritize one task over the other, possibly as a compensation for difficulties in sharing attention effectively between both visual tasks. In HT users, the task-set cost of each task was equivalent, whereas never users showed a pattern of difficulties similar to that of men. For the dual-task cost, results in women are less conclusive. The pattern of difficulties was equivalent in HT users and men (higher dual-task cost for one task compared to the other), whereas never users did show a similar dual-task cost between tasks. Regarding sex-related differences, our results are consistent with others (Hollman et al., 2011), suggesting that older men are more affected than older women by dual-

task interference. Nevertheless, men did not benefit from dual-task training to improve visual divided attention performance. It is possible that if the dual-task training had included learning prioritization strategies, men would have benefited more from training. Unexpected results in HT users in dual-task cost are more difficult to interpret since they are less consistent with other results of the present study. To our knowledge, no previous study has examined HT-related differences in dual-task cost. Thus, future studies are necessary to better understand the effects of estrogen on dual-task performance.

According to a recent literature review, neuroplasticity mechanisms are enhanced by estrogens (Brinton, 2009). Consistent with this, HT could have induced sex differences in cognitive plasticity. However, we did not observe an interaction between HT use and cognitive plasticity, since HT users did not show larger improvement with dual-task training compared to men or never users. Considering that including current and past HT users in the same group may have concealed more specific HT use effects, future studies on HT and cognitive training should include past and current users in separate groups. However, the main goal of the present study was to examine sex differences while taking into account HT use and not to evaluate specific HT effects. That is, including both past and current users in the HT user group allowed us to adequately answer our main research question and observe that the extent to which dual-task training improve executive functions is clearly influenced by sex and HT use.

In sum, results of this study suggest that dual-task training is beneficial to reduce the gap between men and women in dual-task performance involving two auditory tasks by improving task-set cost in women who never used HT. Both dual-task training and computer class were effective in improving performance in never users in a transfer switching task. Estrogen depletion in women at menopause is known to affect brain function and our results suggest that HT may indirectly influence sex-related differences in cognitive plasticity, since training-related improvement in switching

performance has been observed only in women who never used HT, who also showed more attentional control difficulties before the intervention. Our results also showed that men presented more difficulties in visual divided attention, probably by using a prioritization strategy to compensate for difficulties in sharing attention between two tasks. Dual-task training did not lead to an improvement of visual divided attention in men, possibly because it did not tap prioritization strategies. Future studies on visual dual-task training in older men should thus include learning strategies in dual-task performance. Taken together, results of the present study indicate clear sex and HT-related differences in cognitive plasticity for attentional control. These results are important by highlighting the importance of individual differences in cognitive interventions for older adults.

References

- Bagger, Y. Z., Tanko, L. B., Alexandersen, P., Qin, G., & Christiansen, C. (2005). Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause*, 12(1), 12-17.
- Ball, K., Berch, D. B., Helmers, K. F., Jobe, J. B., Leveck, M. D., Marsiske, M., . . . Willis, S. L. (2002). Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *Jama*, 288(18), 2271-2281.
- Ball, L. J. (2002). Effects of Cognitive Training Interventions With Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of the American Medical Association*, 288(18), 2271-2281.
- Barrett-Connor, E., & Kritz-Silverstein, D. (1993). Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *The Journal of the American Medical Association*, 269(20), 2637-2641.
- Belleville, S., & Bherer, L. (2012). Biomarkers of Cognitive Training Effects in Aging. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep*, 1(2), 104-110. doi: 10.1007/s13670-012-0014-5
- Bherer, L., Belleville, S., & Hudon, C. (2004). [Executive function deficits in normal aging, Alzheimer's disease, and frontotemporal dementia]. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du Vieillissement*, 2(3), 181-189.
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Becic, E. (2005a). Training effects on dual-task performance: are there age-related differences in plasticity of attentional control? *Psychology and Aging*, 20(4), 695-709.
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Becic, E. (2005b). Training effects on dual-task performance: are there age-related differences in plasticity of attentional control? *Psychol Aging*, 20(4), 695-709.
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Becic, E. (2006). Testing the limits of cognitive plasticity in older adults: application to attentional control. *Acta Psychologica*, 123(3), 261-278. doi: S0001-6918(06)00016-3 [pii] 10.1016/j.actpsy.2006.01.005 [doi]
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Becic, E. (2008). Transfer effects in task-set cost and dual-task cost after dual-task training in older and younger adults: further evidence for cognitive plasticity in attentional control in late adulthood. *Exp Aging Res*, 34(3), 188-219.
- Boron, J. B., Turiano, N. A., Willis, S. L., & Schaie, K. W. (2007). Effects of cognitive training on change in accuracy in inductive reasoning ability. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 62(3), P179-186.
- Brinton, R. D. (2009). Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: predictions for cognitive function. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(4), 212-222.
- Buschkuhl, M., Jaeggi, S. M., Hutchison, S., Perrig-Chiello, P., Dapp, C., Muller, M., . . . Perrig, W. J. (2008). Impact of working memory training on memory

- performance in old-old adults. *Psychol Aging*, 23(4), 743-753. doi: 10.1037/a0014342
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213.
- Dick, R. W. (2009). Is there a gender difference in concussion incidence and outcomes? *Br J Sports Med*, 43 Suppl 1, i46-50. doi: 10.1136/bjsm.2009.058172
- Duff, S. J., & Hampson, E. (2000). A beneficial effect of estrogen on working memory in postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Hormones and Behavior*, 38(4), 262-276.
- Duka, T., Tasker, R., & McGowan, J. F. (2000). The effects of 3-week estrogen hormone replacement on cognition in elderly healthy females. *Psychopharmacology (Berl)*, 149(2), 129-139.
- Dumas, J. A., Kutz, A. M., Naylor, M. R., Johnson, J. V., & Newhouse, P. A. (2010). Increased memory load-related frontal activation after estradiol treatment in postmenopausal women. *Hormones and Behavior*, 58(5), 929-935. doi: S0018-506X(10)00244-8 [pii] 10.1016/j.yhbeh.2010.09.003 [doi]
- Edwards, J. D., Wadley, V. G., Myers, R. S., Roenker, D. L., Cissell, G. M., & Ball, K. K. (2002). Transfer of a speed of processing intervention to near and far cognitive functions. *Gerontology*, 48(5), 329-340. doi: ger48329 [pii]
- Edwards, J. D., Wadley, V. G., Vance, D. E., Wood, K., Roenker, D. L., & Ball, K. K. (2005). The impact of speed of processing training on cognitive and everyday performance. *Aging Ment Health*, 9(3), 262-271. doi: 10.1080/13607860412331336788
- Elsabagh, S., Hartley, D. E., & File, S. E. (2007). Cognitive function in late versus early postmenopausal stage. *Maturitas*, 56(1), 84-93. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.06.007
- Erickson, K. I., Colcombe, S. J., Wadhwa, R., Bherer, L., Peterson, M. S., Scalf, P. E., . . . Kramer, A. F. (2007). Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiol Aging*, 28(2), 272-283.
- Espeland, M. A., Rapp, S. R., Shumaker, S. A., Brunner, R., Manson, J. E., Sherwin, B. B., . . . Women's Health Initiative Memory, S. (2004). Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *The Journal of the American Medical Association*, 291(24), 2959-2968. doi: 10.1001/jama.291.24.2959 [doi] 291/24/2959 [pii]
- Feng, J., Spence, I., & Pratt, J. (2007). Playing an action video game reduces gender differences in spatial cognition. *Psychol Sci*, 18(10), 850-855.
- Fraser, S., & Bherer, L. (2013). Age-related decline in divided-attention: from theoretical lab research to practical real-life situations. *WIREs Cognitive Science*, 4(6). doi: 10.1002/wcs.1252

- Fuh, J. L., Wang, S. J., Lee, S. J., Lu, S. R., & Juang, K. D. (2006). A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas*, 53(4), 447-453. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.07.009
- Gajewski, P. D., & Falkenstein, M. (2012). Training-induced improvement of response selection and error detection in aging assessed by task switching: effects of cognitive, physical, and relaxation training. *Front Hum Neurosci*, 6, 130. doi: 10.3389/fnhum.2012.00130
- Genazzani, A. R., Pluchino, N., Luisi, S., & Luisi, M. (2007). Estrogen, cognition and female ageing. *Human Reproduction Update*, 13(2), 175-187.
- Glisky, E. L., Rubin, S. R., & Davidson, P. S. (2001). Source memory in older adults: an encoding or retrieval problem? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 27(5), 1131-1146.
- Greene, J. (2002). Measuring the symptom dimension of quality of life: General and menopause-specific scales and their subscale structure. In H. P. Schneider (Ed.), *Hormone replacement therapy and quality of life* (pp. 35-43). Boca Raton, London, New York, Washington: The Parthenon Publishing Group.
- Greenwood, P. M., & Parasuraman, R. (2010). Neuronal and cognitive plasticity: a neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging. *Front Aging Neurosci*, 2, 150. doi: 10.3389/fnagi.2010.00150
- Halpern, D. F. (2000). *Sex Differences in Cognitive Abilities* (Third ed.). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Hamilton, C. (2008). *Cognition and sex differences* (1st ed.). New York: Palgrave Macmillan.
- Hancock, P. A., Lesch, M., & Simmons, L. (2003). The distraction effects of phone use during a crucial driving maneuver. *Accident Analysis & Prevention*, 35(4), 501-514.
- Herath, P., Klingberg, T., Young, J., Amunts, K., & Roland, P. (2001). Neural correlates of dual task interference can be dissociated from those of divided attention: an fMRI study. *Cereb Cortex*, 11(9), 796-805.
- Herlitz, A., Thilers, P., & Habib, R. (2007). Endogenous estrogen is not associated with cognitive performance before, during, or after menopause. *Menopause*, 14(3 Pt 1), 425-431. doi: 10.1097/01.gme.0000247019.86748.e3
- Hollman, J. H., Youdas, J. W., & Lanzino, D. J. (2011). Gender differences in dual task gait performance in older adults. *American Journal of Men's Health*, 5(1), 11-17. doi: 10.1177/1557988309357232
- Irvine, K., Laws, K. R., Gale, T. M., & Kondel, T. K. (2012). Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta analysis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 34(9), 989-998. doi: 10.1080/13803395.2012.712676
- Janicki, S. C., & Schupf, N. (2010). Hormonal influences on cognition and risk for Alzheimer's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 10(5), 359-366. doi: 10.1007/s11910-010-0122-6 [doi]
- Joffe, H., Hall, J. E., Gruber, S., Sarmiento, I. A., Cohen, L. S., Yurgelun-Todd, D., & Martin, K. A. (2006). Estrogen therapy selectively enhances prefrontal

- cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in perimenopausal and recently postmenopausal women. *Menopause*, 13(3), 411-422.
- Karbach, J., & Kray, J. (2009). How useful is executive control training? Age differences in near and far transfer of task-switching training. *Dev Sci*, 12(6), 978-990. doi: 10.1111/j.1467-7687.2009.00846.x
- Karbach, J., Mang, S., & Kray, J. (2010). Transfer of task-switching training in older age: the role of verbal processes. *Psychol Aging*, 25(3), 677-683. doi: 10.1037/a0019845
- Keenan, P. A., Ezzat, W. H., Ginsburg, K., & Moore, G. J. (2001). Prefrontal cortex as the site of estrogen's effect on cognition. *Psychoneuroendocrinology*, 26(6), 577-590.
- Kramer, A. F., Bherer, L., Colcombe, S. J., Dong, W., & Greenough, W. T. (2004). Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 59(9), M940-957.
- Kramer, A. F., & Larish, J. F. (1995). Training for Attentional Control in Dual Task Settings: A Comparison of Young and Old Adults. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, 1(1), 50-76.
- Krug, R., Born, J., & Rasch, B. (2006). A 3-day estrogen treatment improves prefrontal cortex-dependent cognitive function in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 31(8), 965-975. doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.05.007
- Lezak, M. D., & Lezak, M. D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). New York: Oxford University Press.
- Lord, C., Duchesne, A., Pruessner, J. C., & Lupien, S. J. (2009). Measuring indices of lifelong estrogen exposure: self-report reliability. *Climacteric*, 1-8.
- Lussier, M., Gagnon, C., & Bherer, L. (2012). An investigation of response and stimulus modality transfer effects after dual-task training in younger and older. *Front Hum Neurosci*, 6, 129. doi: 10.3389/fnhum.2012.00129
- MacLennan, A. H. (2007). HRT: a reappraisal of the risks and benefits. *Medical Journal of Australia*, 186(12), 643-646.
- MacLennan, A. H., Henderson, V. W., Paine, B. J., Mathias, J., Ramsay, E. N., Ryan, P., . . . Taylor, A. W. (2006). Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. *Menopause*, 13(1), 28-36. doi: 10.1097/01.gme.0000191204.38664.61 [doi] 00042192-200613010-00008 [pii]
- Maki, P. M. (2013). Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: a scientific update on clinical studies. *Menopause*, 20(6), 695-709. doi: 10.1097/GME.0b013e3182960cf8
- Maki, P. M., Gast, M. J., Vieweg, A. J., Burriss, S. W., & Yaffe, K. (2007). Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology*, 69(13), 1322-1330. doi: 10.1212/01.wnl.0000277275.42504.93

- Maki, P. M., & Sundermann, E. (2009). Hormone therapy and cognitive function. *Human Reproduction Update*, 15(6), 667-681. doi: 10.1093/humupd/dmp022
- Matthews, K., Cauley, J., Yaffe, K., & Zmuda, J. M. (1999). Estrogen replacement therapy and cognitive decline in older community women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(5), 518-523.
- Miller, K. J., Conney, J. C., Rasgon, N. L., Fairbanks, L. A., & Small, G. W. (2002). Mood symptoms and cognitive performance in women estrogen users and nonusers and men. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(11), 1826-1830.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734
- Niemeier, J. P., Marwitz, J. H., Leshner, K., Walker, W. C., & Bushnik, T. (2007). Gender differences in executive functions following traumatic brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation*, 17(3), 293-313.
- Osaka, N., Osaka, M., Kondo, H., Morishita, M., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2004). The neural basis of executive function in working memory: an fMRI study based on individual differences. *Neuroimage*, 21(2), 623-631. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.09.069
- Rapp, S. R., Espeland, M. A., Shumaker, S. A., Henderson, V. W., Brunner, R. L., Manson, J. E., . . . Investigators, W. (2003). Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 289(20), 2663-2672. doi: 10.1001/jama.289.20.2663 [doi] 289/20/2663 [pii]
- Resnick, S. M., Espeland, M. A., An, Y., Maki, P. M., Coker, L. H., Jackson, R., . . . Rapp, S. R. (2009). Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(11), 4152-4161. doi: 10.1210/jc.2009-1340
- Rogers, R. D., Monsell, S. (1995). Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. *Journal of Experimental Psychology: General*, 124(2), 207-231.
- Schmidt, R., Fazekas, F., Reinhart, B., Kapeller, P., Fazekas, G., Offenbacher, H., . . . Freidl, W. (1996). Estrogen replacement therapy in older women: a neuropsychological and brain MRI study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 44(11), 1307-1313.
- Schumacher, E. H., Seymour, T. L., Glass, J. M., Fencsik, D. E., Lauber, E. J., Kieras, D. E., & Meyer, D. E. (2001). Virtually perfect time sharing in dual-task performance: uncorking the central cognitive bottleneck. *Psychol Sci*, 12(2), 101-108.

- Sherwin, B. B. (2003). Steroid hormones and cognitive functioning in aging men: a mini-review. *Journal of Molecular Neuroscience*, 20(3), 385-393.
- Sherwin, B. B. (2005). Estrogen and memory in women: how can we reconcile the findings? *Hormones and Behavior*, 47(3), 371-375. doi: 10.1016/j.yhbeh.2004.12.002
- Sherwin, B. B. (2006). Estrogen and cognitive aging in women. *Neuroscience*, 138(3), 1021-1026.
- Sherwin, B. B. (2007a). The clinical relevance of the relationship between estrogen and cognition in women. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 106(1-5), 151-156.
- Sherwin, B. B. (2007b). The critical period hypothesis: can it explain discrepancies in the oestrogen-cognition literature? *Journal of Neuroendocrinology*, 19(2), 77-81. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01508.x
- Shumaker, S. A., Legault, C., Kuller, L., Rapp, S. R., Thal, L., Lane, D. S., . . . Coker, L. H. (2004). Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *The Journal of the American Medical Association*, 291(24), 2947-2958.
- Shumaker, S. A., Legault, C., Rapp, S. R., Thal, L., Wallace, R. B., Ockene, J. K., . . . Wactawski-Wende, J. (2003). Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 289(20), 2651-2662.
- Silsupadol, P., Lugade, V., Shumway-Cook, A., van Donkelaar, P., Chou, L. S., Mayr, U., & Woollacott, M. H. (2009). Training-related changes in dual-task walking performance of elderly persons with balance impairment: a double-blind, randomized controlled trial. *Gait Posture*, 29(4), 634-639. doi: 10.1016/j.gaitpost.2009.01.006
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(24), 13515-13522.
- Strobach, T., Frensch, P., Muller, H., & Schubert, T. (2012). Age- and practice-related influences on dual-task costs and compensation mechanisms under optimal conditions of dual-task performance. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 19(1-2), 222-247. doi: 10.1080/13825585.2011.630973
- Thilers, P. P., Macdonald, S. W., Nilsson, L. G., & Herlitz, A. (2010). Accelerated postmenopausal cognitive decline is restricted to women with normal BMI: longitudinal evidence from the Betula project. *Psychoneuroendocrinology*, 35(4), 516-524. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.08.018
- Tun, P. A., & Lachman, M. E. (2008). Age differences in reaction time and attention in a national telephone sample of adults: education, sex, and task complexity matter. *Developmental Psychology*, 44(5), 1421-1429.

- van Hooren, S. A., Valentijn, A. M., Bosma, H., Ponds, R. W., van Boxtel, M. P., & Jolles, J. (2007). Cognitive functioning in healthy older adults aged 64-81: a cohort study into the effects of age, sex, and education. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 14(1), 40-54.
- Verhaeghen, P. (2011). Aging and Executive Control: Reports of a Demise Greatly Exaggerated. *Current Directions in Psychological Science*, 20(3), 174-180. doi: 10.1177/0963721411408772
- Wegesin, D. J., & Stern, Y. (2007). Effects of hormone replacement therapy and aging on cognition: evidence for executive dysfunction. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 14(3), 301-328.
- Willis, S. L., & Schaie, K. W. (1986). Training the elderly on the ability factors of spatial orientation and inductive reasoning. *Psychol Aging*, 1(3), 239-247.
- Willis, S. L., Tennstedt, S. L., Marsiske, M., Ball, K., Elias, J., Koepke, K. M., . . . Wright, E. (2006). Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *Jama*, 296(23), 2805-2814. doi: 10.1001/jama.296.23.2805
- Wilson, R., Barnes, L., & Bennett, D. (2003). Assessment of lifetime participation in cognitively stimulating activities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 634-642. doi: 10.1076/jcen.25.5.634.14572
- Yaffe, K., Vittinghoff, E., Ensrud, K. E., Johnson, K. C., Diem, S., Hanes, V., & Grady, D. (2006). Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Archives of Neurology*, 63(7), 945-950. doi: 10.1001/archneur.63.7.945 [pii] 10.1001/archneur.63.7.945 [doi]
- Zehnder, F., Martin, M., Altgassen, M., & Clare, L. (2009). Memory training effects in old age as markers of plasticity: a meta-analysis. *Restor Neurol Neurosci*, 27(5), 507-520. doi: 10.3233/rnn-2009-0491

Table 1.

Mean and standard deviations for demographic, baseline general cognitive performance and menopause and HT use information.

Group	HT users		Never users		Men	
Intervention	Training	Control	Training	Control	Training	Control
<i>n</i>	15	13	17	14	16	14
Age (years)*	61.93 (2.66)	61.62 (1.80)	62.59 (2.35)	60.29 (2.81)	60.88 (2.22)	61.93 (1.82)
Education (years)	15.93 (2.12)	14.46 (2.85)	14.35 (3.26)	15.71 (2.55)	15.56 (2.53)	15.64 (1.69)
Health [†]	4.25 (.51)	4.29 (.75)	4.26 (.59)	4.50 (.59)	4.43 (.46)	4.46 (.80)
MMSE (Dementia)	29.13 (.99)	29.38 (.77)	28.76 (.97)	29.14 (.95)	29.31 (.79)	28.71 (.83)
GDS (Depression)	4.73 (4.25)	4.54 (3.91)	3.71 (3.42)	2.93 (2.81)	3.44 (2.42)	2.64 (3.39)
BMI	24.51 (3.11)	23.55 (3.99)	25.70 (2.96)	24.99 (3.13)	23.17 (3.58)	24.31 (2.40)
PSQI [‡]	7.60 (4.19)	6.92 (4.44)	5.53 (4.11)	4.85 (2.54)	4.93 (2.58)	5.31 (5.38)
Similarities*	24.40 (4.64)	20.15 (3.85)	22.06 (4.98)	23.93 (3.91)	23.50 (4.13)	20.86 (4.07)
Digit span forward	9.93 (2.37)	10.00 (2.35)	9.71 (2.23)	10.36 (2.53)	9.44 (2.39)	9.79 (2.46)
Digit span backward	8.47 (3.11)	7.54 (1.71)	7.00 (2.69)	6.93 (2.30)	7.38 (2.50)	6.21 (2.75)
Digit Symbol*	73.13 (14.19)	70.46 (10.40)	65.88 (12.54)	75.36 (10.85)	72.81 (11.66)	65.14 (10.09)
Age at last menses	51.27 (1.94)	51.62 (3.75)	50.47 (4.19)	51.14 (2.91)		
Years of HT	9.27 (4.68)	6.81 (3.67)				
MRS	10.07 (5.09)	10.23 (5.72)	8.94 (6.78)	6.43 (5.63)		

MMSE = Mini-Mental State Examination; GDS = Geriatric Depression Scale; BMI = Body Mass Index; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; MRS = Menopause Rating Scale; [†] Missing data for 4 participants; [‡] Missing data for 3 participants; * Significant training X group interaction at $p < .05$.

Table 3.

Percentage of errors data for the training group in the three trial types (single-pure, single-mixed and dual-mixed) over the five training sessions.

	Sessions					
	1		2		3	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Single-pure	2.14	(.58)	1.31	(.21)	1.02	(.22)
Single-mixed	1.15	(.20)	1.01	(.14)	.76	(.14)
Dual-mixed	3.86	(.33)	2.55	(.21)	2.09	(.17)
					Mean	SD
					1.13	(.23)
					.82	(.10)
					1.90	(.17)
					Mean	SD
					1.21	(.21)
					.77	(.13)
					1.74	(.17)

Table 4.

Mean scores for executive function tasks for each group (HT users, never users and men) and intervention (cognitive training and control).

	n	Cognitive training				n	Control			
		Pre-training Mean	SD	Post-training Mean	SD		Pre-training Mean	SD	Post-training Mean	SD
2-back (number correct)										
HT users	15	23.53	(1.46)	23.73	(2.05)	13	23.31	(2.39)	24.54	(1.39)
Never users	16	24.50	(1.79)	23.94	(1.91)	14	23.57	(3.11)	23.64	(2.06)
Men	16	23.69	(2.02)	24.81	(1.33)	14	23.93	(1.77)	22.86	(2.63)
2-back (time in sec)										
HT users	12	71.50	(18.53)	65.00	(11.51)	12	82.50	(26.00)	67.83	(11.49)
Never users	10	106.70	(23.49)	79.30	(16.94)	13	83.85	(27.15)	70.54	(10.16)
Men	14	72.07	(15.84)	59.93	(6.53)	14	82.29	(15.06)	73.64	(16.19)
Paper and pencil dual-task (index)										
HT users	15	90.32	(7.96)	92.56	(10.21)	13	93.10	(10.05)	90.64	(7.39)
Never users	17	92.55	(8.99)	93.93	(6.77)	14	93.77	(8.98)	95.66	(6.56)
Men	16	89.33	(8.72)	91.72	(11.03)	14	88.36	(10.14)	89.50	(14.96)
Switching cost (sec)										
HT users	14	22.04	(11.38)	21.25	(7.43)	13	30.46	(12.53)	29.19	(12.63)
Never users	16	31.13	(14.51)	25.41	(12.50)	13	41.15	(21.57)	28.00	(10.71)
Men	15	18.93	(8.27)	17.70	(7.43)	14	23.64	(11.52)	25.25	(8.60)

Table 6. (Supplemental table)

Mean errors (%) for each group (HT users, never users and men) and intervention (training and control) for visual and auditory

dual-tasks.

	HT users						Never users						Men					
	Training			Control			Training			Control			Training			Control		
	Pre	Post	SE	Pre	Post	SE	Pre	Post	SE	Pre	Post	SE	Pre	Post	SE	Pre	Post	SE
Visual dual-task	M	M		M	M		M	M		M	M		M	M		M	M	
Single pure	1,1 0,6	0,9 0,4		0,9 0,7	0,4 0,4		1,7 0,6	0,2 0,3		0,4 0,7	0,5 0,4		1,0 0,6	0,8 0,3		1,9 0,6	0,7 0,4	
Single mixed	0,9 0,3	1,1 0,5		0,8 0,4	1,1 0,5		0,8 0,3	0,6 0,4		0,4 0,3	1,4 0,5		1,5 0,3	0,8 0,4		1,0 0,3	1,8 0,5	
Dual mixed	2,5 0,5	2,6 0,6		1,8 0,6	2,3 0,7		2,5 0,5	2,2 0,6		1,7 0,5	1,7 0,7		2,1 0,5	2,4 0,6		3,5 0,5	3,2 0,6	
Auditory dual-task																		
Single pure	4,4 1,4	8,0 1,7		1,1 1,6	1,1 1,9		2,8 1,4	2,8 1,7		4,4 1,4	4,6 1,7		3,4 1,3	3,7 1,5		5,6 1,5	1,8 1,7	
Single mixed	5,2 1,8	6,6 1,2		3,3 2,0	3,1 1,3		4,3 1,8	2,1 1,2		6,7 1,8	4,6 1,2		6,8 1,6	5,8 1,1		4,4 1,8	4,4 1,2	
Dual mixed	12,0 2,3	14,5 2,2		9,7 2,6	9,2 2,5		8,9 2,3	5,2 2,2		10,9 2,3	9,0 2,2		8,4 2,1	7,9 2,0		12,6 2,4	8,5 2,3	

Figure captions

Figure 1. *Flow diagram.*

Figure 2. *Mean reaction time (ms) for the training group in the 3 trial types (single-pure, single-mixed and dual-mixed) over the 5 training sessions. Vertical lines represent standard errors.*

Figure 3. *Mean reaction time (ms) in the 3 trial types (single-pure, single-mixed and dual-mixed) as a function of pre- and post-training sessions, for a) the visual dual-task and b) the auditory dual-task. Vertical lines represent standard errors.*

Figure 4. *Task-set cost (a) and dual-task cost (b) of the visual dual-task for the 3 groups (HT users, never users and men) as a function of task. Vertical lines represent standard errors. ** = $p < .01$, *** = $p < .001$.*

Figure 5. *Task-set cost of the auditory dual-task for each group (HT users, never users and men) and intervention (training and control) as a function of pre- and post-training sessions. Vertical lines represent standard errors. ** = $p < .01$.*

Figure 6. *Improvement scores for each group (HT users, never users and men) and intervention (training and control) for executive function measures. Vertical lines represent standard errors.*

Figure 1.

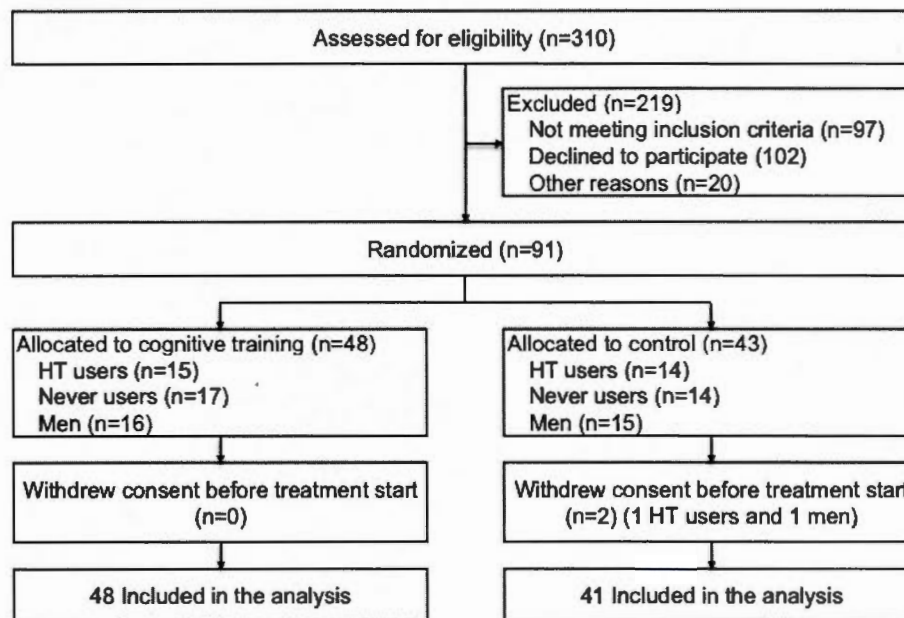


Figure 2.

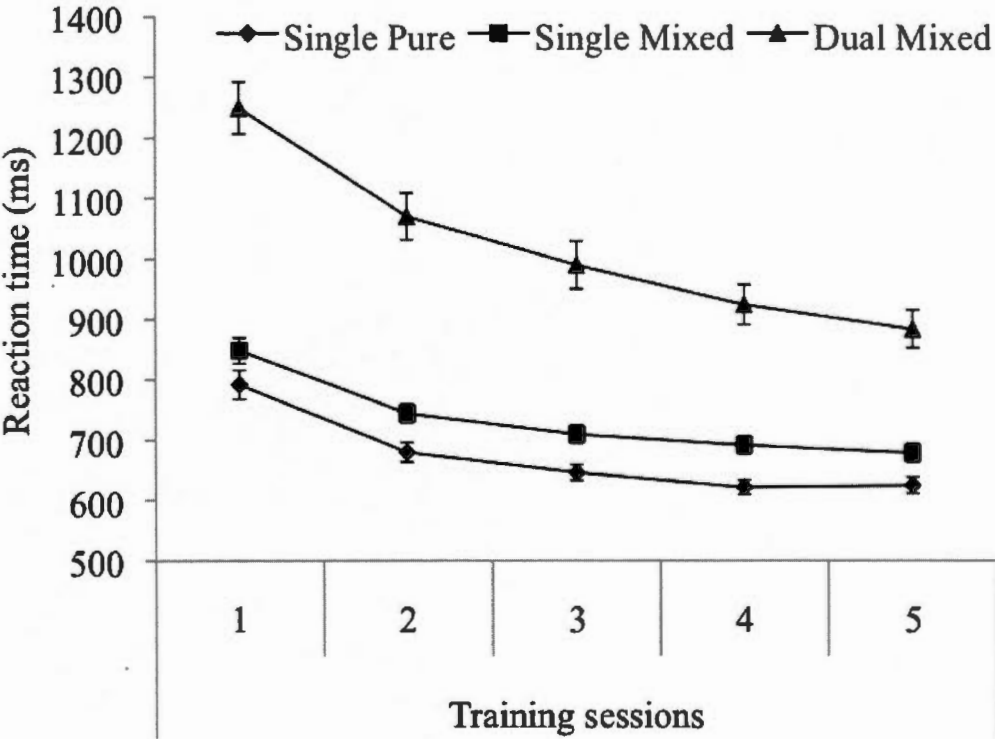


Figure 3.

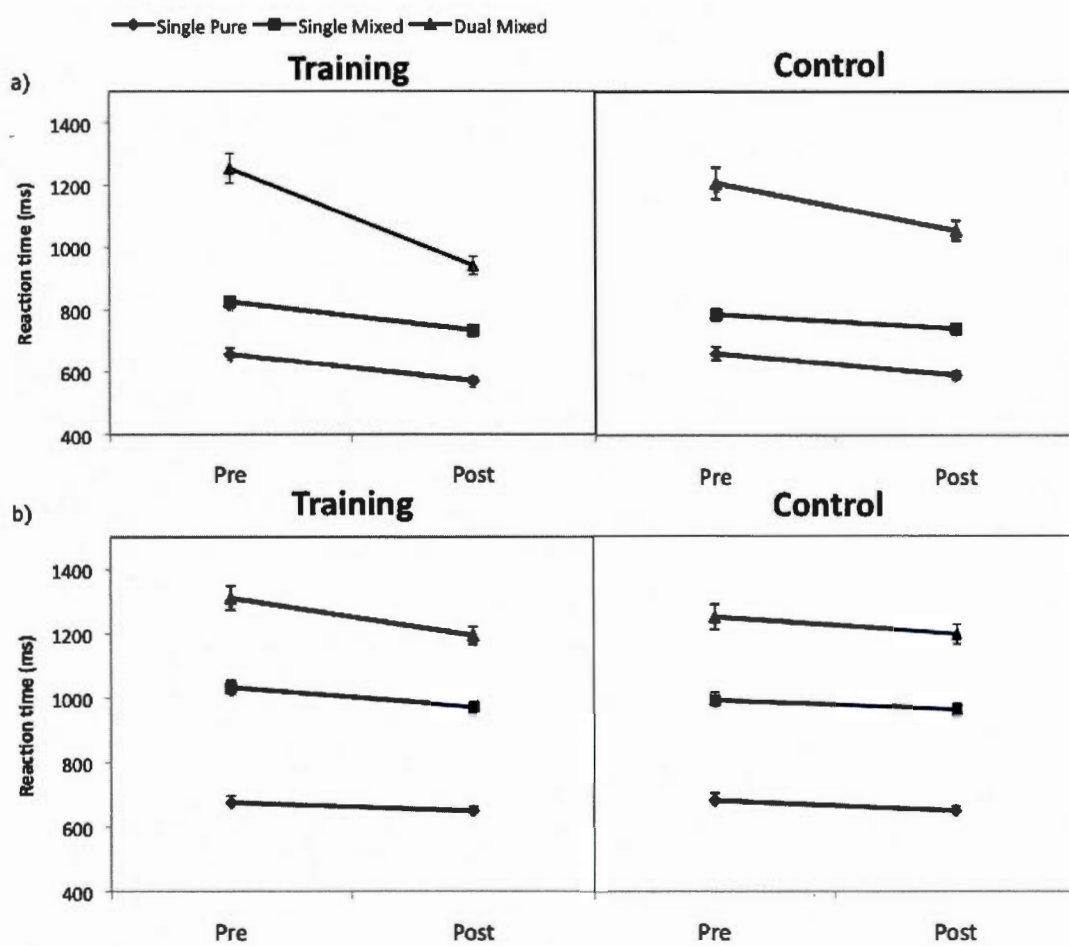


Figure 4.

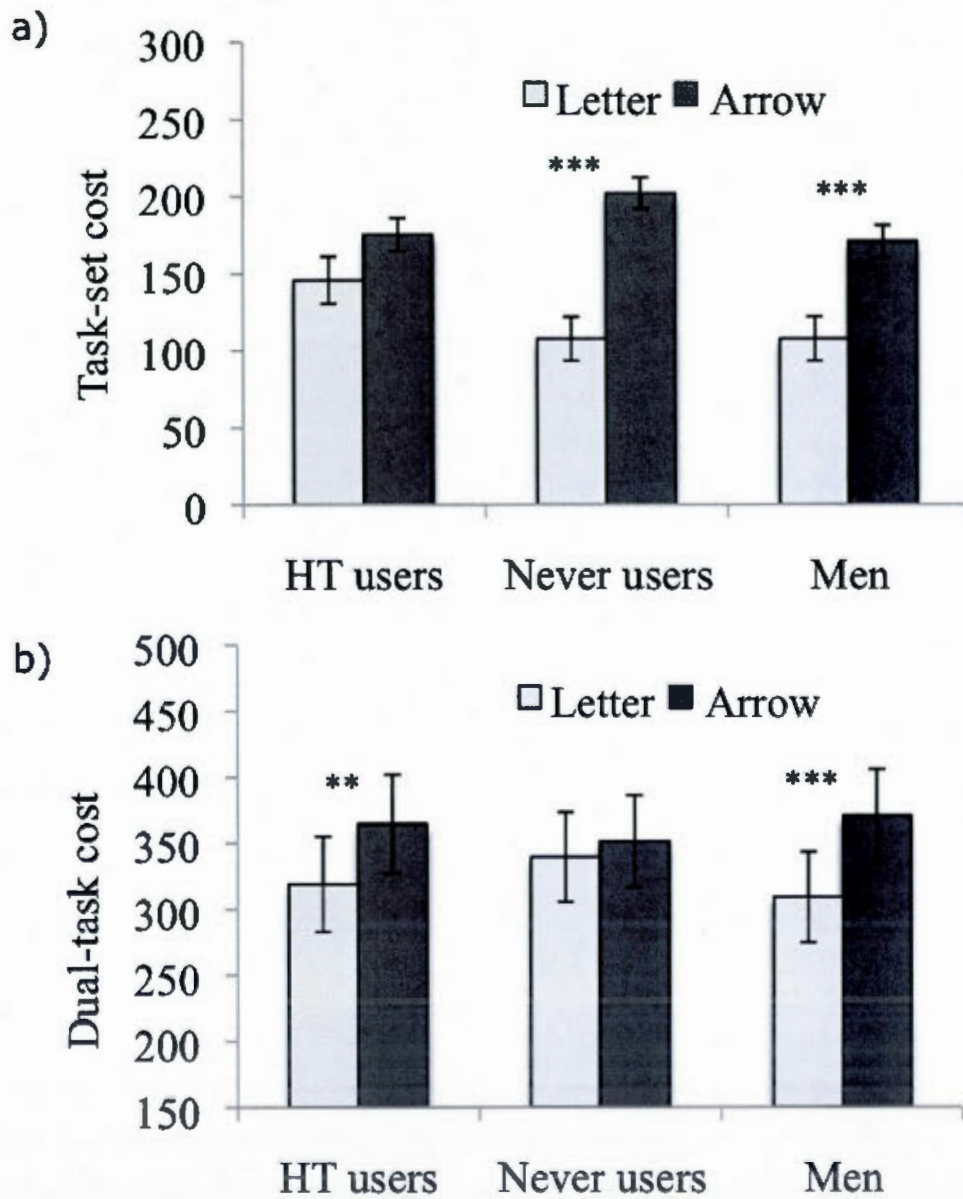


Figure 5.

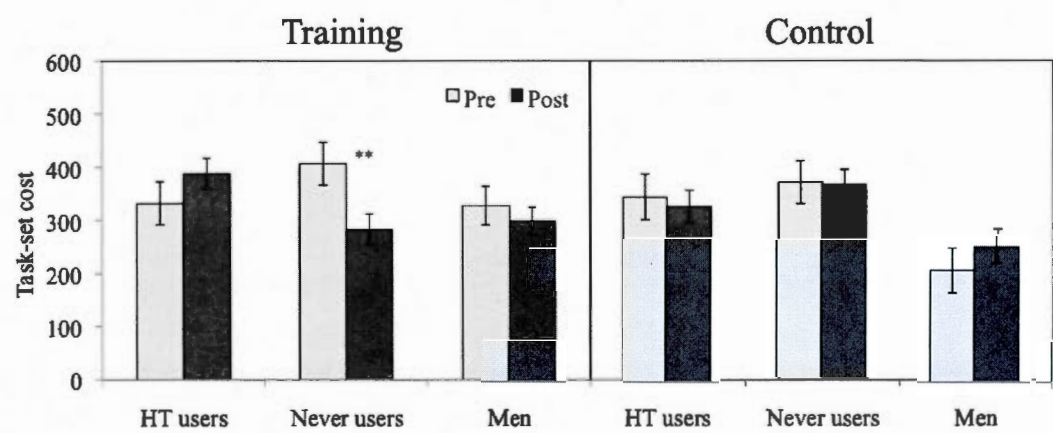
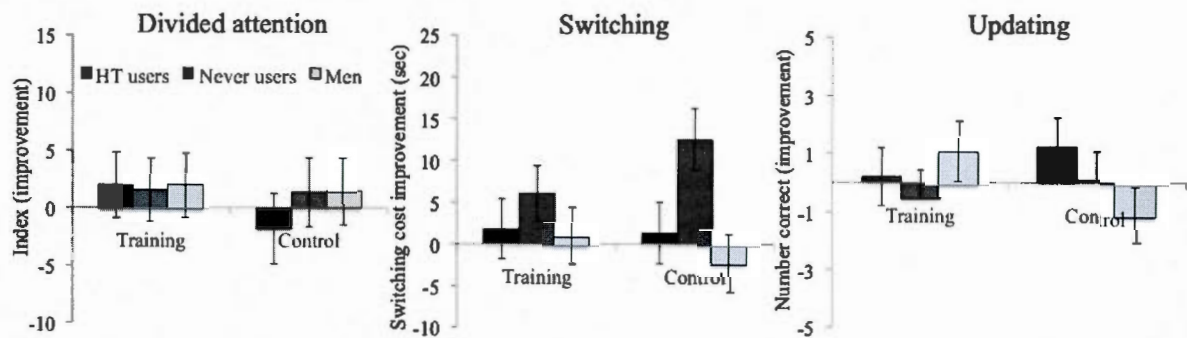


Figure 6.



CHAPITRE III

DISCUSSION GÉNÉRALE

DISCUSSION GÉNÉRALE

On retrouve dans la littérature scientifique de nombreuses évidences démontrant des différences cognitives entre les hommes et les femmes et ce, pour tous les groupes d'âge. Les différences cognitives liées au sexe ont été largement étudiées en ce qui a trait aux habiletés verbales et visuo-spatiales, cependant elles demeurent peu étudiées au niveau des fonctions exécutives. Or, le vieillissement est associé à un déclin des fonctions exécutives (Verhaeghen, 2011) dont l'impact sur le fonctionnement quotidien des personnes âgées peut être sérieux (Springer et al., 2006; Yogev-Seligmann et al., 2008; Yogev-Seligmann et al., 2010). De plus, la diminution du taux d'œstrogène au cours du vieillissement affecte différemment la santé cognitive des hommes et des femmes. Néanmoins, les études portant sur les différences cognitives liées au sexe dans le vieillissement normal ou pathologique considèrent rarement l'influence de l'œstrogène. Dans la présente thèse, nous avons donc tenu compte de l'utilisation d'HT chez les femmes ménopausées afin d'examiner les effets neuroprotecteurs de l'œstrogène. Les résultats de nos deux études démontrent des différences liées au sexe et à l'HT en alternance, en mise à jour et en attention divisée. De plus, l'entraînement en tâche double a réduit l'écart entre les sexes dans les performances aux tâches d'attention divisée et d'alternance. Ces résultats suggèrent non seulement des différences de sexe dans les performances exécutives chez des personnes âgées de 55 à 65 ans, mais également des effets d'entraînement en attention divisée différents entre les hommes et les femmes.

3.1 Différences liées au sexe et à l'HT dans les fonctions exécutives

Dans la première étude de la présente thèse, nous avons examiné les différences liées au sexe dans les performances à des tâches évaluant les fonctions exécutives chez des

personnes âgées de 55 à 65 ans, tout en considérant l'utilisation d'HT chez les femmes. Nous avons employé des tâches évaluant la mémoire verbale et les habiletés visuo-spatiales, afin de s'assurer que l'échantillon était représentatif des différences liées au sexe et à l'HT démontrées dans les recherches précédentes. L'attention divisée visuelle et l'attention divisée auditive ont été évaluées à l'aide de tâches doubles informatisées qui permettaient de mesurer les processus cognitifs sous-jacents, soit le coût situationnel et le coût de coordination. De plus, l'évaluation de l'alternance, de la mise à jour et de l'inhibition permettait de préciser les différences liées au sexe et à l'HT sur les différents processus exécutifs.

Nos résultats en mémoire épisodique sont cohérents avec ceux des études antérieures, révélant des différences liées au sexe et à l'HT dans les performances à la tâche d'apprentissage de mots (voir Hyde & Linn, 1988, pour une méta-analyse; Yonker et al., 2006). Les HT utilisatrices et les non utilisatrices ont rappelé davantage de mots que les hommes durant les cinq essais d'apprentissage et les tailles d'effet variaient entre large et très large. Qui plus est, le groupe d'HT utilisatrices a rappelé plus de mots que le groupe d'hommes aux rappels immédiat et différé. En revanche, les non utilisatrices et les hommes ont rappelé un nombre de mots comparable aux rappels immédiat et différé. Ces résultats suggèrent que l'utilisation de l'HT autour de l'âge de la ménopause accroît les différences liées au sexe en mémoire épisodique.

À la tâche de rotation mentale, les hommes ont obtenu un score supérieur à celui des HT utilisatrices et des non utilisatrices et les tailles d'effets étaient larges. Ces résultats reproduisent ceux des études antérieures sur les différences liées au sexe en rotation mentale (Voyer et al., 1995). Dans notre étude, le rendement à la tâche était comparable entre les deux groupes de femmes. Ces résultats suggèrent que les différences liées au sexe en rotation mentale ne sont pas influencées par l'utilisation d'HT. Peu d'études ont évalué les effets de l'HT sur les habiletés visuo-spatiales, mais il semble que la prise d'HT puisse être associée à des meilleures performances en rotation mentale (Duka et al., 2000). Néanmoins, plusieurs différences entre

l'étude de Duka et al., (2000) et la présente étude peuvent expliquer les divergences de résultats, notamment le type de traitement (estrogène vs estrogène et progestérone), la durée du traitement (3 semaines vs plusieurs années), le moment d'initiation du traitement (plus tardivement vs à l'âge de la ménopause) et le moment d'utilisation (utilisatrices actuelles vs passées). Par ailleurs, considérant l'absence d'influence de l'HT sur l'avantage des hommes en rotation mentale dans la présente étude, les différences liées au sexe en rotation mentale pourraient refléter davantage les effets organisationnels à long terme des hormones sexuelles que les effets activationnels à plus court terme (Genazzani et al., 2007). De plus, une étude antérieure a démontré que les différences liées au sexe dans les habiletés visuo-spatiales diminuaient suite à un entraînement visuo-spatial (Spence, Yu, Feng, & Marshman, 2009), ce qui milite aussi en faveur d'une contribution des facteurs environnementaux dans le développement des capacités visuo-spatiales.

Les résultats de notre première étude démontrent des différences liées au sexe et à l'HT dans les tâches évaluant les fonctions exécutives. À la tâche nombre-lettre, les hommes ont montré un coût d'alternance plus petit que les non utilisatrices, indiquant une meilleure performance. Cet avantage des hommes en alternance est cohérent avec les résultats d'une étude antérieure menée auprès d'un large échantillon de personnes âgées de 32 à 85 ans (Tun & Lachman, 2008). D'une manière intéressante, le coût d'alternance des HT utilisatrices se situait à mi-chemin entre celui des hommes et celui des non utilisatrices, sans qu'aucune différence significative n'ait été observée avec chacun des deux groupes. Ces résultats suggèrent que l'utilisation d'HT influence les différences liées au sexe en alternance, sans qu'elle soit toutefois suffisante pour que les HT utilisatrices se démarquent des non utilisatrices. À cet égard, MacLennan et al., (2006) n'ont pas observé d'effet significatif de l'HT chez des femmes ménopausées au Tracé B et Munro et al., (2012) n'ont pas montré de différence liée au sexe chez des personnes âgées au Tracé B. Dans notre étude, les hommes surpassent seulement les non utilisatrices. Ainsi, la présente étude est la

première à démontrer que l'utilisation d'HT influence les différences liées au sexe en alternance chez des personnes âgées de 55 à 65 ans.

Les résultats de notre première étude indiquent des différences de sexe et un effet bénéfique de l'HT dans les performances en mise à jour. De fait, les hommes et les HT utilisatrices ont exécuté la tâche 2-back plus rapidement que les non utilisatrices, alors que l'exactitude des réponses était équivalente entre les trois groupes. Les tailles d'effet étaient larges. Ces résultats suggèrent encore une fois que les différences liées au sexe sont influencées par l'utilisation d'HT, considérant que seulement le groupe de non utilisatrices diffère des hommes. Par ailleurs, les HT utilisatrices ont mieux performé que les non utilisatrices, ce qui suggère aussi un effet de l'HT sur les capacités de mise à jour. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Duff & Hampson, (2000) qui ont démontré un effet bénéfique de l'HT chez des femmes ménopausées âgées de 45 à 65 ans à la tâche « digit ordering task », une tâche évaluant la mémoire de travail. Enfin, Dumas et al., (2010) ont rapporté une activation préfrontale plus marquée chez des HT utilisatrices comparativement à des non utilisatrices durant une tâche de N-back. Dumas et al., (2010) n'ont rapporté aucune différence entre les groupes de femmes dans l'exactitude des réponses, ce qui est cohérent avec les résultats de notre étude.

À notre connaissance, notre étude est la première à avoir examiné les différences liées au sexe et à l'HT en attention divisée à l'aide de tâches doubles informatisées de différentes modalités et permettant d'évaluer des processus cognitifs sous-jacents. En attention divisée visuelle, nos résultats révèlent que les HT utilisatrices montrent une meilleure capacité de partage attentionnel entre deux tâches, comparativement aux hommes et aux non utilisatrices. La différence de groupe a été observée pour le coût situationnel, mais pas pour le coût de coordination. Cette distinction est importante, suggérant que l'avantage des HT utilisatrices réside dans la capacité à maintenir mentalement les associations stimuli-réponses en mémoire de travail afin d'exécuter deux tâches en alternance. Qui plus est, les hommes et les non utilisatrices ont montré

un coût situationnel plus élevé pour une tâche que pour l'autre. Cela suggère qu'ils utilisent une stratégie de priorisation, possiblement pour compenser une difficulté de partage des ressources attentionnelles entre deux tâches. Le coût situationnel moyen des deux tâches ne diffère pas entre les groupes, indiquant que les hommes et les non utilisatrices arrivent à une performance comparable à celle des HT utilisatrices, mais seulement via une stratégie de priorisation. En d'autres mots, leur rendement est supérieur à une tâche au détriment de l'autre tâche, sans que cela n'améliore la performance globale évaluée par le coût situationnel moyen des deux tâches. À l'opposé, les HT utilisatrices réussissent à accorder une priorité égale aux deux tâches, sans que leur coût situationnel moyen n'augmente. Par ailleurs, les groupes ne diffèrent pas au niveau de la capacité à coordonner l'exécution des deux tâches apparaissant simultanément, telle qu'évaluée par le coût de coordination. Ces résultats sont importants car ils suggèrent des différences liées au sexe et à l'HT dans l'efficacité des stratégies utilisées en tâche double visuelle, peut-être via une efficacité accrue des régions préfrontales associée à la prise d'œstrogène. Finalement, dans notre première étude, aucune différence de sexe ou d'effet de l'HT n'ont été observés à la tâche double auditive. En ce sens, Munro et al., (2012) n'ont pas observé de différence de sexe au Test Bref d'Attention, une tâche d'attention divisée auditive. D'autres études portant sur les différences liées au sexe et à l'HT seront nécessaires afin de répliquer ce possible effet différentiel de la modalité en attention divisée.

Les résultats obtenus à la tâche de Stroop indiquent l'absence de différence liée au sexe ou à l'HT en inhibition. Ces résultats sont moins cohérents avec ceux d'études passées ayant rapporté un avantage des femmes en inhibition chez des personnes âgées (Seo et al., 2008; Van der Elst, Van Boxtel, Van Breukelen, & Jolles, 2006). En contrepartie, une étude menée auprès de jeunes adultes n'a pas observé de différence entre les hommes et les femmes en inhibition (Palmer & Folds-Bennett, 1998). Les effets de l'HT en inhibition demeurent à ce jour très peu étudiés. Chez des jeunes

adultes, il a été démontré que les différences de sexe en inhibition variaient en fonction des fluctuations hormonales selon les phases du cycle menstruel des femmes (Colzato, Hertsig, van den Wildenberg, & Hommel, 2010). Des études futures sont nécessaires afin de mieux comprendre les effets de l'œstrogène sur les capacités d'inhibition chez les personnes âgées.

Les hormones sexuelles sont connues pour jouer un rôle essentiel dans le dimorphisme sexuel du système nerveux central par leurs effets organisationnels et activationnels (Genazzani et al., 2007). Durant les périodes fœtale et néonatale, les hormones sexuelles agissent en modulant le développement neuronal ainsi que la formation des circuits neuronaux et ce, de façon permanente. Cela réfère aux effets organisationnels des hormones sexuelles. Des différences entre les sexes sont observées au niveau de la structure dendritique, de la membrane neuronale, des réseaux neuronaux et du nombre de récepteurs stéroïdiens (Cahill, 2006). Les hormones sexuelles ont également des effets à plus court terme sur le système nerveux central, ce qui réfère aux effets activationnels associés à la neuroplasticité. Ils sont plutôt transitoires et subissent des fluctuations selon les changements hormonaux. Les études animales démontrent que certains mécanismes de neuroplasticité sont bonifiés par l'œstrogène, notamment l'œstrogène est associée à une augmentation de la neurogenèse et à une amélioration de l'efficacité de la transmission synaptique (Brinton, 2009). Cependant, il a été démontré que l'utilisation d'HT chez les femmes ménopausées était associée à des effets bénéfiques sur la cognition même après la cessation du traitement (Bagger et al., 2005). Cela suggère que les effets activationnels neuroprotecteurs de l'HT pourraient être plus complexes et stables que ce qui a été proposé jusqu'à présent. Les résultats de la présente étude militent aussi en faveur d'un effet à long terme de l'HT, étant donné que le groupe d'HT utilisatrices était composé d'utilisatrices passées et actuelles. Toutefois, la petite taille d'échantillon limite les inférences pouvant être faites à cet

égard. Les études futures évaluant spécifiquement les effets de l'HT sur la cognition devraient diviser les utilisatrices passées et actuelles afin de nuancer les conclusions.

Chez les femmes ménopausées non utilisatrices, il n'y a pas d'association entre le niveau endogène d'œstrogène et les performances en mémoire épisodique (Fukai et al., 2009; Yonker, Eriksson, Nilsson, & Herlitz, 2003). Ainsi, il est possible que les effets bénéfiques de l'HT sur la cognition chez les femmes ménopausées résultent surtout du maintien d'un niveau élevé d'œstrogène en circulation en compensation à la chute drastique survenant naturellement à la ménopause. En d'autres mots, il existerait une fenêtre d'opportunité pour des effets neuroprotecteurs de l'HT, avant que l'organisme commence à s'adapter et à se réorganiser en fonction du faible niveau d'œstrogène en circulation.

Chez les hommes, le niveau d'œstrogène endogène est plus élevé que chez les femmes âgées et, contrairement aux femmes non utilisatrices, il est corrélé aux performances en mémoire verbale (Fukai et al., 2009). Une étude récente a d'ailleurs montré que la prise d'HT chez des hommes souffrant de troubles cognitifs légers était associée à une amélioration des performances en mémoire verbale (Sherwin, Chertkow, Schipper, & Nasreddine, 2011). Néanmoins, les résultats doivent être interprétés avec prudence considérant le petit échantillon.

Il a été précédemment suggéré que la progestérone pouvait réduire les effets positifs de l'œstrogène sur la cognition (Maki & Dumas, 2009). La progestérone est ajoutée à l'œstrogène pour prévenir l'endométriose chez les femmes dont l'utérus est intact. Les utilisatrices d'œstrogène + progestérone performant moins bien que les utilisatrices d'œstrogène seulement à des tâches exécutives (Wegesin & Stern, 2007). Dans la présente étude, deux femmes ont utilisé l'œstrogène seulement. Considérant que les résultats de la présente étude ne montrent aucun effet négatif de l'HT sur la cognition, il est possible que le moment d'initiation de l'HT ait une influence plus marquée que le type d'HT. Il est à noter que le moment d'initiation de l'HT dans

l'étude de Wegesin & Stern, (2007) n'a pas été contrôlé. Des études futures devraient adresser spécifiquement les effets des différents type de traitement sur la cognition dans le contexte de la période critique d'initiation.

En somme, cette étude est la première à notre connaissance à démontrer, auprès d'un même échantillon de personnes âgées de 55 à 65 ans, des différences liées au sexe et à l'HT en alternance, en mise à jour et en attention divisée visuelle. Nos résultats suggèrent que l'utilisation d'HT chez les femmes autour de l'âge de la ménopause influence les différences liées au sexe en mémoire verbale et dans les fonctions exécutives, probablement via des effets neuroprotecteurs de l'oestrogène. Dans notre étude, les hommes et les non utilisatrices présentaient plus de difficultés en attention divisée visuelle, comparativement aux HT utilisatrices. Au cours du vieillissement, les capacités d'attention divisée deviennent moins efficaces (Verhaeghen, 2011), mais un entraînement en tâche double améliore l'attention divisée chez les personnes âgées (Bherer et al., 2005b; Strobach et al., 2012). Les différences liées au sexe et à l'HT sur les effets d'un entraînement cognitif chez des personnes âgées n'ont jamais été étudiées et la seconde étude de la présente thèse s'y est intéressée.

3.2 Différences liées au sexe et à l'HT sur la plasticité cognitive associée au contrôle attentionnel

Considérant que le déclin de l'attention divisée lié à l'âge est étroitement lié au fonctionnement quotidien des personnes âgées, il est essentiel de mieux comprendre les facteurs pouvant influencer les effets des interventions en tâche double. Cependant, les différences individuelles dans les effets d'un entraînement en attention divisée chez des personnes âgées demeurent très peu étudiées. L'objectif de la seconde étude consistait à examiner les différences liées au sexe et à l'HT dans les effets d'un entraînement en tâche double chez des femmes ménopausées et des

hommes âgés de 55 à 65 ans. Nous avons utilisé un programme d'entraînement de l'attention divisée inspiré des travaux de Bherer et al. (2005b, 2006, 2008), nous permettant d'étudier des processus cognitifs spécifiques aux performances en tâche double, soit le coût situationnel et le coût de coordination. Nous avons également utilisé une variété de tâches évaluant les fonctions exécutives, afin d'examiner les effets de l'entraînement en tâche double sur les capacités d'attention divisée visuelle, d'attention divisée auditive, d'alternance et de mise à jour. L'inclusion de différentes tâches exécutives était importante pour évaluer les différences liées au sexe et à l'HT dans l'étendue des améliorations des fonctions exécutives suite à un entraînement en tâche double. L'utilisation d'un groupe contrôle actif permettait de comparer les effets d'un entraînement en attention divisée aux effets d'une intervention impliquant des contacts sociaux, des déplacements réguliers au centre de recherche et une stimulation cognitive générale, sans intérêt spécifique pour les fonctions exécutives. À cet égard, les résultats de la seconde étude démontrent clairement que l'entraînement en tâche double est plus efficace qu'une stimulation cognitive générale pour améliorer les capacités d'attention divisée visuelle.

Les résultats suggèrent des différences liées au sexe et à l'HT dans les effets d'un entraînement en tâche double sur les fonctions exécutives. Les résultats indiquent que les différences liées au sexe et à l'HT sur la plasticité cognitive associée au contrôle attentionnel sont spécifiques à certaines fonctions exécutives. En effet, l'entraînement en tâche double a amélioré les performances en attention divisée auditive et en alternance de façon plus marquée chez les non utilisatrices que chez les HT utilisatrices et chez les hommes. De plus, seulement les non utilisatrices ont bénéficié de l'entraînement en attention divisée pour améliorer leur coût situationnel à la tâche double auditive. Les non utilisatrices du groupe contrôle n'ont pas amélioré leur coût situationnel suite à l'intervention, suggérant un effet spécifique de l'entraînement en tâche double chez les non utilisatrices sur l'attention divisée auditive. Or, avant l'entraînement en tâche double, les non utilisatrices présentaient un coût situationnel

plus élevé en attention divisée auditive (indiquant davantage de difficultés) comparativement aux hommes, alors qu'elles montraient un coût attentionnel équivalent à celui des hommes après l'intervention. Ainsi, un entraînement en tâche double est efficace pour réduire l'écart entre le coût situationnel des non utilisatrices et celui des hommes en attention divisée auditive. Similairement, l'amélioration des performances à la tâche d'alternance nombre-lettre suite à l'intervention était plus marquée chez les non utilisatrices que chez les hommes. Le coût situationnel est une mesure s'apparentant conceptuellement à l'attention alternée, considérant que les deux tâches sont exécutées en alternance dans les essais simple-mixtes et que la performance est comparée à celle des tâches simples exécutées dans les blocs purs. Ainsi, les non utilisatrices, montrant des difficultés d'alternance en séance pré-entraînement (voir les résultats de la première étude), représentent le groupe bénéficiant le plus des interventions pour améliorer ses capacités d'alternance. En revanche, aucun effet d'entraînement en tâche double n'a été observé pour le coût de coordination en attention divisée auditive et ce, pour les trois groupes (HT utilisatrices, non utilisatrices et hommes). Ces résultats sont importants, car ils suggèrent que suite à un entraînement en tâche double, le transfert à une tâche de modalité différente à celle de la tâche entraînée pourrait être possible seulement chez les individus montrant des difficultés de contrôle attentionnel avant l'intervention, soit les non utilisatrices dans la présente étude. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'études antérieures ayant révélé que les femmes bénéficiaient davantage que les hommes d'un entraînement cognitif, notamment parce qu'elles présentaient plus de difficultés dans les habiletés entraînées (Boron et al., 2007; Feng et al., 2007; Spence et al., 2009). La présente étude est la première à démontrer que les différences liées au sexe et à l'HT dans les effets d'un entraînement en tâche double sont spécifiques au coût situationnel en attention divisée auditive et à l'attention alternée.

Nous avons obtenu un résultat moins attendu du fait que l'amélioration à la tâche d'alternance nombre-lettre chez les non utilisatrices était équivalente entre le groupe

entraîné et le groupe contrôle. Le fait que les hommes et les HT utilisatrices n'aient pas amélioré leur performance milite moins en faveur d'un effet test-retest. Il est possible que la stimulation cognitive générale engagée lors de l'apprentissage de nouvelles méthodes de recherche sur Internet puisse être aussi bénéfique que l'entraînement en tâche double pour améliorer les capacités d'alternance. À première vue, ces résultats peuvent paraître contradictoires avec l'observation que les non utilisatrices du groupe contrôle n'ont pas amélioré leur coût situationnel à la tâche double auditive, une tâche pourtant plus semblable à celle entraînée. Cependant, la tâche double auditive est connue pour être plus exigeante en terme de charge en mémoire de travail (coût situationnel plus élevé à la tâche auditive comparativement à la tâche visuelle). Conséquemment, il est possible que la stimulation cognitive engendrée par l'intervention menée dans le groupe contrôle ait été insuffisante pour améliorer le coût situationnel à la tâche double auditive.

Les résultats de la présente étude suggèrent qu'en dehors des effets d'entraînement, les hommes présentent plus de difficultés en attention divisée visuelle comparativement aux femmes. En effet, les hommes montraient un coût situationnel et un coût de coordination plus élevés pour une tâche comparativement à la seconde tâche. Ainsi, ils priorisent une tâche sur une autre, possiblement pour compenser une difficulté à partager efficacement leurs ressources attentionnelles entre les deux tâches. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Hollman et al., (2011) démontrant que les hommes âgés sont plus affectés que les femmes âgées en situation d'attention divisée durant la marche. La présente étude suggère que les différences liées au sexe en attention divisée seraient surtout attribuables aux stratégies utilisées spontanément pour réaliser une tâche double. En situation de tâche double durant la marche, les jeunes hommes sont moins affectés que les jeunes femmes par l'utilisation ou non d'une stratégie de priorisation (Yogev-Seligmann et al., 2010). Il est possible que les hommes utilisent plus spontanément une stratégie de priorisation que les femmes, dans le but de compenser des difficultés de partage attentionnel entre deux tâches. De

fait, ils seraient alors moins affectés par le changement d'instruction des stratégies de priorisation. Dans une étude précédente menée auprès de jeunes et d'ânés, nous avons examiné les différences liées au sexe dans les effets de la priorisation sur les performances en attention divisée visuelle (Castonguay, Laguë-Beauvais, Desjardins-Crépeau, & Bherer, 2010). Nos résultats ont révélé que lorsque les participants devaient accorder une priorité égale aux deux tâches, les hommes âgés exécutaient les essais simple-mixtes et double-mixtes plus lentement que les femmes âgées (voir figure de l'annexe 3). Ces résultats supportent l'hypothèse d'une différence liée au sexe dans les stratégies de priorisation utilisées spontanément lors de l'exécution d'une tâche d'attention divisée visuelle. Par ailleurs, les résultats de la présente étude indiquent que les hommes n'ont pas bénéficié de l'entraînement en tâche double pour améliorer leurs performances en attention divisée visuelle. Or, l'entraînement cognitif utilisé ne visait pas l'apprentissage explicite de stratégies. Il est plausible que si l'entraînement en tâche double avait inclus l'apprentissage et la pratique de stratégies permettant d'exécuter plus efficacement la tâche double, les hommes auraient pu alors bénéficier de l'entraînement pour améliorer leurs capacités de partage attentionnel.

Les résultats obtenus chez les femmes à la tâche double visuelle sont plus difficiles à interpréter en regard des résultats de la présente thèse et de la littérature scientifique. De fait, le coût situationnel était équivalent entre les deux tâches pour les HT utilisatrices, alors que les non utilisatrices montraient, tout comme les hommes, un coût situationnel plus élevé à une tâche qu'à l'autre. En revanche, l'inverse a été observé pour le coût de coordination. En effet, les HT utilisatrices présentaient un coût de coordination plus élevé pour une tâche que pour l'autre, alors que les non utilisatrices présentaient un coût de coordination équivalent entre les deux tâches. Ainsi, l'effet de l'HT sur les stratégies de priorisation en attention divisée visuelle apparaît peu clair et d'autres études seront nécessaires afin de répliquer ces résultats.

En attention divisée auditive, des différences de groupes ont été observées avant l'entraînement, notamment les hommes montraient un coût situationnel plus petit que les non utilisatrices. Ces résultats rappellent ceux observés à la tâche d'alternance dans la première étude et suggèrent que les hommes montrent une meilleure capacité de maintien en mémoire de travail des associations stimulus-réponses lors de l'exécution de deux tâches en alternance (Tun & Lachman, 2008). Cependant, cet avantage des hommes au niveau du coût situationnel à la tâche double auditive n'a pas été observé dans la première étude de la présente thèse, ni dans une étude antérieure ayant utilisé le Test Bref d'Attention (Munro et al., 2012). Cette différence liée au sexe en attention divisée auditive devra être reproduite dans des études futures.

Dans la présente étude, les résultats indiquent une amélioration du temps de réaction chez les participants du groupe entraîné d'une séance d'entraînement à l'autre. L'amélioration observée à la tâche entraînée affecte surtout le coût de coordination. En effet, les participants ont amélioré leur coût de coordination à chacune des séances d'entraînement, alors que le coût situationnel s'est amélioré seulement entre la quatrième et la cinquième séance. Dans l'étude de Bherer et al., (2008), le coût situationnel a diminué significativement dès les premières séances d'entraînement et le coût de coordination a diminué seulement à partir de la quatrième séance. L'entraînement cognitif utilisé dans l'étude de Bherer et al., (2008) incluait davantage d'essais simple-mixtes que l'entraînement de la présente étude, ce qui peut expliquer les différences observées entre leurs résultats et les nôtres. Suite à un entraînement cognitif similaire à celui utilisé dans la présente étude, le coût situationnel a diminué entre les séances 1 et 2 et entre les séances 4 et 5 et le coût de coordination a diminué à chacune des sessions (Lussier, Gagnon, & Bherer, 2012).

À première vue, il peut s'avérer étonnant qu'aucune différence liée au sexe n'ait été observée dans le coût situationnel à la tâche entraînée. Néanmoins, la tâche entraînée dans la présente étude était configurée de manière à cibler davantage le coût de

coordination que le coût situationnel (ex. : plus d'essais double-mixtes que d'essais simple-mixtes durant l'entraînement). Conséquemment, le coût situationnel à la tâche entraînée était plus petit (61ms) que celui de la tâche double visuelle (152 ms) et que celui de la tâche double auditive (326 ms). Il est donc probable que la tâche entraînée n'ai pas permis de détecter des différences liées au sexe et à l'HT dans le coût situationnel.

Le coût de coordination à la tâche double visuelle s'est amélioré suite à l'entraînement en attention divisée chez tous les participants, indépendamment du sexe et de la prise d'HT. Même si tous les participants (entraînés et contrôles) ont amélioré leur coût de coordination suite à l'intervention, l'amélioration était plus marquée chez les participants du groupe entraîné que chez les participants du groupe contrôle. Cela suggère un net effet de transfert suite à l'entraînement dans la capacité à coordonner l'exécution de deux tâches visuelles présentées simultanément. Cet effet de transfert au niveau du coût de coordination en attention divisée visuelle n'a pas été influencé par le sexe et l'HT. Selon les résultats de la première étude, aucune différence entre les groupes n'a été observée avant l'entraînement pour le coût de coordination à la tâche double visuelle.

Certains mécanismes de neuroplasticité sont accentués par l'œstrogène. Par exemple, l'œstrogène est associée à une neurogénèse accrue et à une transmission synaptique plus efficace (Brinton, 2009). De ce fait, l'utilisation d'HT chez les femmes ménopausées pourrait induire des différences liées au sexe sur la plasticité cognitive. Toutefois, nous n'avons pas observé d'interaction entre l'utilisation d'HT et les effets de l'entraînement en attention divisée, considérant que les HT utilisatrices n'ont pas montré d'amélioration plus marquée que les hommes ou que les non utilisatrices suite aux interventions. La présente étude est la première à avoir examiné les effets de l'HT sur la plasticité cognitive telle qu'évaluée par un entraînement en tâche double. Il est possible que le fait d'avoir inclus des utilisatrices passées et actuelles dans le groupe HT utilisatrices puisse avoir contribué à camoufler un effet d'utilisation actuelle de

l'HT sur la plasticité cognitive. Les études futures sur les effets de l'HT sur la plasticité cognitive devraient tenir compte de la période d'utilisation de l'HT. Néanmoins, nos résultats suggèrent une influence indirecte de l'HT dans les effets d'entraînement. En effet, seulement les non utilisatrices ont amélioré leurs capacités d'alternance suite à l'intervention, en raison du fait qu'elles présentaient les moins bonnes performances avant l'intervention comparativement aux HT utilisatrices et aux hommes.

Les différences cognitives entre les sexes font l'objet de nombreuses critiques. Cahill, (2006) soulève plusieurs critiques souvent formulées à l'égard des différences liées au sexe en neuroscience. D'abord, il est parfois prétendu que les différences cognitives entre les sexes sont si petites avec des tailles d'effet négligeables qu'il n'est pas nécessaire de s'en préoccuper. Or, dans la présente étude, les différences de performance entre les hommes et les femmes en mémoire verbale, en rotation mentale, en alternance et en mise à jour ont révélé des tailles d'effet assez élevées pour remettre en question cet argument. D'autres études ont également trouvé des tailles d'effet larges dans les différences de sexe (Herlitz et al., 1997; Voyer et al., 1995). La majorité des études portant sur les différences cognitives liées au sexe utilisent des modèles statistiques permettant de comparer les résultats des hommes et des femmes directement, tout en tenant compte de la variabilité interindividuelle. Par conséquent, lorsque les résultats obtenus sont statistiquement significatifs, comme c'est le cas dans la présente thèse, cela suggère des différences cognitives entre les sexes certainement suffisantes pour influencer les résultats des études sur le vieillissement cognitif. Le ratio d'hommes et de femmes diffère parfois entre les jeunes adultes et les aînés (Lussier et al., 2012) et d'autres fois il n'est tout simplement pas rapporté (Clarys, Bugaiska, Tapia, & Baudouin, 2009; Hartley, 2001). Considérant que les effets d'âge sont évalués en comparant les performances des jeunes et des aînés, ne pas tenir compte des différences liées au sexe pourrait mener à des conclusions erronées à propos des effets d'âge. Cela illustre l'importance

de considérer les différences cognitives liées au sexe et à l'HT dans les études sur le vieillissement cognitif, par exemple en utilisant un nombre égal d'hommes et de femmes.

L'absence de différences entre les sexes au niveau comportemental n'indique pas nécessairement une absence de différence au niveau neurofonctionnel. En effet, indépendamment des différences liées au sexe dans les performances à des tâches cognitives, les réseaux neuronaux diffèrent entre les hommes et les femmes (Ingallhalikar et al., 2013). Cela reflète probablement des différences dans les stratégies utilisées pour exécuter des tâches cognitives, même si cela peut mener à des performances comparables.

3.3 Limites de l'étude

Une limite importante de la présente étude est le devis transversal utilisé pour mesurer les effets de l'utilisation d'HT chez les femmes. Cela pourrait avoir induit un biais de santé des participantes, c'est à dire que les femmes qui choisissent d'utiliser l'HT pourraient être plus sensibles à leur état de santé que les non utilisatrices et donc davantage proactives dans leurs soins de santé. Ainsi, elles auraient un meilleur profil cardiovasculaire leur offrant un meilleur niveau de fonctionnement cognitif de base (Barrett-Connor & Bush, 1991). Le biais de santé a été observé en Italie (Genazzani et al., 2002) et aux États-Unis (Wharton et al., 2009), mais pas en Australie (Taylor, MacLennan, & Avery, 2006). L'effet inverse au biais de santé a même été observé en Australie, avec des HT utilisatrices moins en santé que les non utilisatrices (Wilson, Taylor, & MacLennan, 1998). Les résultats de la première étude indiquent que les groupes ne différaient pas en ce qui a trait aux données démographiques et dans les mesures neuropsychologiques de base.

Le devis transversal est aussi associé à un manque de contrôle quant aux spécificités du traitement hormonal (type, dose, durée) pouvant camoufler des effets spécifiques de l'HT sur la cognition. Il serait intéressant que des études futures examinent l'effet

de ces variables sur les fonctions exécutives, tout en contrôlant pour le moment d'initiation du traitement.

Une autre limite de la présente étude est la petite taille d'échantillon, qui limite les inférences pouvant être faites notamment à propos des effets de l'HT sur les fonctions exécutives et sur l'entraînement cognitif.

Enfin, la présente thèse portait sur un échantillon de personnes âgées de 55 à 65 ans. Cette étendue d'âge limite la généralisation des résultats à des populations de personnes plus âgées. Il serait important d'examiner les différences liées au sexe et à l'HT sur les fonctions exécutives et sur la plasticité cognitives chez des populations plus âgées.

CONCLUSION

Les résultats de la présente thèse démontrent que les différences liées au sexe dans les fonctions exécutives sont influencées par l'utilisation d'HT chez les femmes ménopausées. Ces différences liées au sexe et à l'HT affectent la mise à jour, l'alternance, l'attention divisée visuelle et l'attention divisée auditive. De plus, l'effet bénéfique de l'HT en mémoire verbale et dans les fonctions exécutives est observé dans le contexte de la période critique d'initiation du traitement. Ces résultats sont importants car ils suggèrent que les études portant sur les différences cognitives entre les hommes et les femmes âgés devraient considérer l'influence de l'HT. De plus, les études sur le vieillissement cognitif normal devraient davantage tenir compte du ratio d'hommes et de femmes. D'un point de vue clinique, il apparaît important d'utiliser des normes stratifiées selon le sexe dans les cas où des différences cognitives entre les sexes existent. Considérant les différences dans le vieillissement cognitif pathologique des hommes et des femmes, l'utilisation d'HT autour de l'âge de la ménopause chez les femmes pourrait s'inscrire dans une approche préventive. Des études futures sont requises à cet égard.

Dans la seconde étude, nous avons démontré que les différences liées au sexe et à l'HT dans les effets d'un entraînement en tâche double étaient spécifiques à certaines composantes exécutives. Ces fonctions exécutives sont le coût situationnel en attention divisée auditive et l'alternance, soit les fonctions pour lesquelles des différences de groupes sont observées avant les interventions. Le groupe ayant les plus faibles performances avant l'entraînement cognitif est aussi le groupe montrant les améliorations les plus marquées. Ces résultats sont importants car ils suggèrent que les différences individuelles dans le niveau de base en attention divisée influencent les effets d'un entraînement en tâche double. De fait, les interventions

cognitives chez les personnes âgées devraient être davantage adaptées, le cas échéant, en fonction des différences individuelles.

Enfin, la nature des difficultés d'attention divisée visuelle observées chez les hommes âgés suggère que dans un contexte où il est crucial d'accorder une priorité égale à deux tâches, les performances des hommes pourraient être plus affectées que celles des femmes. Ainsi, il pourrait être pertinent de développer des entraînements en tâche double visant à améliorer l'efficacité des stratégies, surtout chez les hommes âgés.

ANNEXE A

PREUVE DE SOUMISSION DE L'ARTICLE 1

ncen-peerreview@tandf.co.uk
À : Castonguay Nathalie
CEN-OA 13-263 Manuscript Update

17 décembre 2013 08:00

17-Dec-2013

Dear Ms Castonguay,

This is a message to confirm that your manuscript CEN-OA 13-263 'Executive Functions in Men and Postmenopausal Women' is being considered for publication in Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology and has been assigned to Professor Lisa Jane Rapport to serve as the action editor.

Once Professor Rapport is able to make a decision on your paper we will contact you with a decision letter as soon as possible. In the meantime, please feel free to contact me if you ever want to check the status of your manuscript as I will be happy to answer any questions you have regarding its' progress.

Thank you for choosing Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology as an outlet for your work and we look forward to bringing you a decision on your manuscript as soon as possible.

Best regards,

Marjohn Vidallon

Marjohn Vidallon
Editorial Assistant | Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology
<http://mc.manuscriptcentral.com/ncen>

ncen-peerreview@tandf.co.uk
www.psypress.com
www.twitter.com/psypress

ANNEXE B

PREUVE DE SOUMISSION DE L'ARTICLE 2

ncen-peerreview@tandf.co.uk
À : nath.castonguay@gmail.com
CEN-OA 13-268 Submission Confirmation

26 décembre 2013 16:39

1 pièce jointe, 75 Ko

26-Dec-2013

Dear Ms Castonguay,

Thank you for submitting your manuscript entitled "Differences Associated with Sex and the Use of Hormone Therapy in Cognitive Plasticity for Attentional Control in Adults over Fifty-Five Years Old" to Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. It has been successfully submitted online and is with the editorial assistant awaiting further processing.

Your manuscript reference ID is CEN-OA 13-268.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street or e-mail addresses, please log in to ScholarOne Manuscripts at <http://mc.manuscriptcentral.com/ncen> and edit your user information as appropriate.

We attempt to have all reviews completed within three months of your submission being received, however, due to various factors it is not always possible to complete the reviewing procedure within that timescale. You may view the status of your manuscript at any time by checking your Author Centre after logging in to the website.

Please also find attached an Article Publishing Agreement that we ask corresponding authors to read through for information. The purpose of sending this form to you now is so that you may see what terms and conditions will apply on the acceptance of your paper, should that be the end result of the reviewing process. There is no need to send it back to us now. In the event of your paper being accepted we will send you another copy.

I will be in contact to inform you if your paper is sent to an action editor for reviewing, and I will keep you updated on the progress of your paper through the reviewing process though should you have any questions or concerns, at any stage of the reviewing process, please don't hesitate to contact me.

Thank you again for submitting your manuscript to Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.

Sincerely,

Marjohn Vidallon

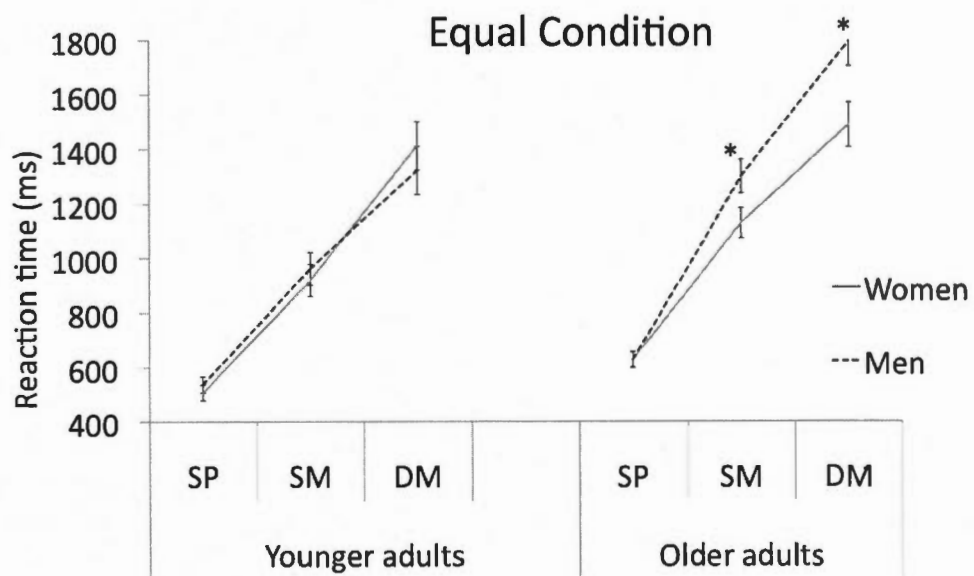
Marjohn Vidallon
Editorial Assistant
Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology

ncen-peerreview@tandf.co.uk
www.psypress.com

<http://mc.manuscriptcentral.com/ncen>

ANNEXE C

FIGURE PRÉSENTANT LES DIFFÉRENCES LIÉES AU SEXE DANS LES
EFFETS DE LA PRIORISATION SUR LES PERFORMANCES EN TÂCHE
DOUBLE CHEZ DES JEUNES ET DES ÂÎNÉS



RÉFÉRENCES

(Introduction et discussion générales)

- Andersen, K., Launer, L. J., Dewey, M. E., Letenneur, L., Ott, A., Copeland, J. R., . . . Hofman, A. (1999). Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology*, 53(9), 1992-1997.
- Bagger, Y. Z., Tanko, L. B., Alexandersen, P., Qin, G., & Christiansen, C. (2005). Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause*, 12(1), 12-17.
- Ball, K., Berch, D. B., Helmers, K. F., Jobe, J. B., Leveck, M. D., Marsiske, M., . . . Willis, S. L. (2002). Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *Jama*, 288(18), 2271-2281.
- Ball, L. J. (2002). Effects of Cognitive Training Interventions With Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of the American Medical Association*, 288(18), 2271-2281.
- Barrett-Connor, E., & Bush, T. L. (1991). Estrogen and coronary heart disease in women. *Jama*, 265(14), 1861-1867.
- Barrett-Connor, E., & Kritz-Silverstein, D. (1993). Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *The Journal of the American Medical Association*, 269(20), 2637-2641.
- Bayer, U., & Hausmann, M. (2011). Sex hormone therapy and functional brain plasticity in postmenopausal women. *Neuroscience*. doi: S0306-4522(11)00316-2 [pii]10.1016/j.neuroscience.2011.03.034 [doi]
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Becic, E. (2005a). Training effects on dual-task performance: are there age-related differences in plasticity of attentional control? *Psychology and Aging*, 20(4), 695-709.
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Becic, E. (2005b). Training effects on dual-task performance: are there age-related differences in plasticity of attentional control? *Psychol Aging*, 20(4), 695-709.
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Becic, E. (2006). Testing the limits of cognitive plasticity in older adults: application to attentional control. *Acta Psychologica*, 123(3), 261-278. doi: S0001-6918(06)00016-3 [pii]10.1016/j.actpsy.2006.01.005 [doi]
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Becic, E. (2008). Transfer effects in task-set cost and dual-task cost after dual-task training in older and younger adults: further evidence for cognitive plasticity in attentional control in late adulthood. *Exp Aging Res*, 34(3), 188-219.

- Boccardi, M., Ghidoni, R., Govoni, S., Testa, C., Benussi, L., Bonetti, M., . . . Frisoni, G. B. (2006). Effects of hormone therapy on brain morphology of healthy postmenopausal women: a Voxel-based morphometry study. *Menopause*, 13(4), 584-591. doi: 10.1097/01.gme.0000196811.88505.10
- Boron, J. B., Turiano, N. A., Willis, S. L., & Schaie, K. W. (2007). Effects of cognitive training on change in accuracy in inductive reasoning ability. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 62(3), P179-186.
- Braver, T. S., & West, R. (2008). Working memory, executive control, and aging. In F. Craik, I. M. & T. Salthouse, A. (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition* (pp. 311-372). New York.
- Brinton, R. D. (2009). Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: predictions for cognitive function. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(4), 212-222.
- Buschkuehl, M., Jaeggi, S. M., Hutchison, S., Perrig-Chiello, P., Dapp, C., Muller, M., . . . Perrig, W. J. (2008). Impact of working memory training on memory performance in old-old adults. *Psychol Aging*, 23(4), 743-753. doi: 10.1037/a0014342
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85-100.
- Cahill, L. (2006). Why sex matters for neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(6), 477-484.
- Canada. (2010). *Projections démographiques pour le Canada, les provinces et les territoires*. (91-520-X). Retrieved from <http://www.statcan.gc.ca/pub/91-520-x/91-520-x2010001-fra.pdf>.
- Castonguay, N., Laguë-Beauvais, M., Desjardins-Crépeau, L., & Bherer, L. (2010). *The effect of task priority instruction in a dual-task paradigm: Perspectives of gender and aging*. Paper presented at the Cognitive Aging Conference, Atlanta.
- Clarys, D., Bugaiska, A., Tapia, G., & Baudouin, A. (2009). Ageing, remembering, and executive function. *Memory*, 17(2), 158-168. doi: 10.1080/09658210802188301
- Close, J. C., Lord, S. L., Menz, H. B., & Sherrington, C. (2005). What is the role of falls? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 19(6), 913-935.
- Colzato, L. S., Hertsig, G., van den Wildenberg, W. P., & Hommel, B. (2010). Estrogen modulates inhibitory control in healthy human females: evidence from the stop-signal paradigm. *Neuroscience*, 167(3), 709-715. doi: S0306-4522(10)00225-3 [pii] 10.1016/j.neuroscience.2010.02.029 [doi]
- de Frias, C. M., Nilsson, L. G., & Herlitz, A. (2006). Sex differences in cognition are stable over a 10-year period in adulthood and old age. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 13(3-4), 574-587.
- Dennis, N. A., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of Healthy Cognitive Aging. In F. I. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition* (Third ed., pp. 1-54). New York: Psychology Press.

- Dick, R. W. (2009). Is there a gender difference in concussion incidence and outcomes? *Br J Sports Med*, 43 Suppl 1, i46-50. doi: 10.1136/bjsm.2009.058172
- Duff, S. J., & Hampson, E. (2000). A beneficial effect of estrogen on working memory in postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Hormones and Behavior*, 38(4), 262-276.
- Duka, T., Tasker, R., & McGowan, J. F. (2000). The effects of 3-week estrogen hormone replacement on cognition in elderly healthy females. *Psychopharmacology (Berl)*, 149(2), 129-139.
- Dumas, J. A., Kutz, A. M., Naylor, M. R., Johnson, J. V., & Newhouse, P. A. (2010). Increased memory load-related frontal activation after estradiol treatment in postmenopausal women. *Hormones and Behavior*, 58(5), 929-935. doi: S0018-506X(10)00244-8 [pii]10.1016/j.yhbeh.2010.09.003 [doi]
- Edwards, J. D., Wadley, V. G., Myers, R. S., Roenker, D. L., Cissell, G. M., & Ball, K. K. (2002). Transfer of a speed of processing intervention to near and far cognitive functions. *Gerontology*, 48(5), 329-340. doi: ger48329 [pii]
- Edwards, J. D., Wadley, V. G., Vance, D. E., Wood, K., Roenker, D. L., & Ball, K. K. (2005). The impact of speed of processing training on cognitive and everyday performance. *Aging Ment Health*, 9(3), 262-271. doi: 10.1080/13607860412331336788
- Elsabagh, S., Hartley, D. E., & File, S. E. (2007). Cognitive function in late versus early postmenopausal stage. *Maturitas*, 56(1), 84-93. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.06.007
- Engle, R. W., Tuholski, S. W., Laughlin, J. E., & Conway, A. R. (1999). Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: a latent-variable approach. *J Exp Psychol Gen*, 128(3), 309-331.
- Erickson, K. I., Colcombe, S. J., Wadhwa, R., Bherer, L., Peterson, M. S., Scalf, P. E., . . . Kramer, A. F. (2007). Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiol Aging*, 28(2), 272-283.
- Espeland, M. A., Rapp, S. R., Shumaker, S. A., Brunner, R., Manson, J. E., Sherwin, B. B., . . . Women's Health Initiative Memory, S. (2004). Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *The Journal of the American Medical Association*, 291(24), 2959-2968. doi: 10.1001/jama.291.24.2959 [doi]291/24/2959 [pii]
- Feng, J., Spence, I., & Pratt, J. (2007). Playing an action video game reduces gender differences in spatial cognition. *Psychol Sci*, 18(10), 850-855.
- Fuh, J. L., Wang, S. J., Lee, S. J., Lu, S. R., & Juang, K. D. (2006). A longitudinal study of cognition change during early menopausal transition in a rural community. *Maturitas*, 53(4), 447-453. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.07.009
- Fukai, S., Akishita, M., Yamada, S., Hama, T., Ogawa, S., Iijima, K., . . . Ouchi, Y. (2009). Association of plasma sex hormone levels with functional decline in

- elderly men and women. *Geriatrics & Gerontology International*, 9(3), 282-289. doi: GGI534 [pii]10.1111/j.1447-0594.2009.00534.x [doi]
- Gagnon, C., & Lafrance, M. (2011). *Prévention des chutes auprès des personnes âgées vivant à domicile : analyse des données scientifiques et recommandations préliminaires à l'élaboration d'un guide de pratique clinique*. Institut national de santé publique.
- Gajewski, P. D., & Falkenstein, M. (2012). Training-induced improvement of response selection and error detection in aging assessed by task switching: effects of cognitive, physical, and relaxation training. *Front Hum Neurosci*, 6, 130. doi: 10.3389/fnhum.2012.00130
- Genazzani, A. R., Nicolucci, A., Campagnoli, C., Crosignani, P., Nappi, C., Serra, G. B., . . . Coronel, G. A. (2002). Assessment of the QoL in Italian menopausal women: comparison between HRT users and non-users. *Maturitas*, 42(4), 267-280.
- Genazzani, A. R., Pluchino, N., Luisi, S., & Luisi, M. (2007). Estrogen, cognition and female ageing. *Human Reproduction Update*, 13(2), 175-187.
- Glisky, E. L., Rubin, S. R., & Davidson, P. S. (2001). Source memory in older adults: an encoding or retrieval problem? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 27(5), 1131-1146.
- Goddard, L., Dritschel, B., & Burton, A. (1998). Gender differences in the dual-task effects on autobiographical memory retrieval during social problem solving. *British Journal of Psychology*, 89 (Pt 4)(Pt 4), 611-627.
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Horton, N. J., Makris, N., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., Jr., . . . Tsuang, M. T. (2001). Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex*, 11(6), 490-497.
- Greenwood, P. M., & Parasuraman, R. (2010). Neuronal and cognitive plasticity: a neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging. *Front Aging Neurosci*, 2, 150. doi: 10.3389/fnagi.2010.00150
- Grigороva, M., & Sherwin, B. B. (2006). No differences in performance on test of working memory and executive functioning between healthy elderly postmenopausal women using or not using hormone therapy. *Climacteric*, 9(3), 181-194.
- Gunning-Dixon, F. M., & Raz, N. (2003). Neuroanatomical correlates of selected executive functions in middle-aged and older adults: a prospective MRI study. *Neuropsychologia*, 41(14), 1929-1941.
- Halpern, D. F. (2000). *Sex Differences in Cognitive Abilities* (Third ed.). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Hamilton, C. (2008). *Cognition and sex differences* (1st ed.). New York: Palgrave Macmillan.
- Hancock, P. A., Lesch, M., & Simmons, L. (2003). The distraction effects of phone use during a crucial driving maneuver. *Accident Analysis & Prevention*, 35(4), 501-514.

- Hartley, A. A. (2001). Age differences in dual-task interference are localized to response-generation processes. *Psychol Aging, 16*(1), 47-54.
- Herath, P., Klingberg, T., Young, J., Amunts, K., & Roland, P. (2001). Neural correlates of dual task interference can be dissociated from those of divided attention: an fMRI study. *Cereb Cortex, 11*(9), 796-805.
- Herlitz, A., Nilsson, L. G., & Backman, L. (1997). Gender differences in episodic memory. *Memory & Cognition, 25*(6), 801-811.
- Herlitz, A., Thilers, P., & Habib, R. (2007). Endogenous estrogen is not associated with cognitive performance before, during, or after menopause. *Menopause, 14*(3 Pt 1), 425-431. doi: 10.1097/01.gme.0000247019.86748.e3
- Hollman, J. H., Youdas, J. W., & Lanzino, D. J. (2011). Gender differences in dual task gait performance in older adults. *American Journal of Men's Health, 5*(1), 11-17. doi: 10.1177/1557988309357232
- Hyde, J. S., & Linn, M. C. (1988). Gender differences in verbal ability: A meta-analysis. Publication Date Jul 1988 Publication History Accepted: Oct 19, 1987 Revised: Oct 9, 1987 First Submitted: Apr 27, 1987. *Psychological Bulletin*(Print); 1939-1455 (Electronic), Publisher.
- Ingalhalikar, M., Smith, A., Parker, D., Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Ruparel, K., . . . Verma, R. (2013). Sex differences in the structural connectome of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. doi: 10.1073/pnas.1316909110
- Irvine, K., Laws, K. R., Gale, T. M., & Kondel, T. K. (2012). Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta analysis. *J Clin Exp Neuropsychol, 34*(9), 989-998. doi: 10.1080/13803395.2012.712676
- Jacobs, D. M., Tang, M. X., Stern, Y., Sano, M., Marder, K., Bell, K. L., . . . Mayeux, R. (1998). Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause. *Neurology, 50*(2), 368-373.
- Janicki, S. C., & Schupf, N. (2010). Hormonal influences on cognition and risk for Alzheimer's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports, 10*(5), 359-366. doi: 10.1007/s11910-010-0122-6 [doi]
- Joffe, H., Hall, J. E., Gruber, S., Sarmiento, I. A., Cohen, L. S., Yurgelun-Todd, D., & Martin, K. A. (2006). Estrogen therapy selectively enhances prefrontal cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in perimenopausal and recently postmenopausal women. *Menopause, 13*(3), 411-422.
- Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., . . . Chertkow, H. (2009). Executive functions in frontotemporal dementia and Lewy body dementia. *Neuropsychology, 23*(6), 765-777. doi: 10.1037/a0016792
- Karbach, J., & Kray, J. (2009). How useful is executive control training? Age differences in near and far transfer of task-switching training. *Dev Sci, 12*(6), 978-990. doi: 10.1111/j.1467-7687.2009.00846.x

- Karbach, J., Mang, S., & Kray, J. (2010). Transfer of task-switching training in older age: the role of verbal processes. *Psychol Aging, 25*(3), 677-683. doi: 10.1037/a0019845
- Keenan, P. A., Ezzat, W. H., Ginsburg, K., & Moore, G. J. (2001). Prefrontal cortex as the site of estrogen's effect on cognition. *Psychoneuroendocrinology, 26*(6), 577-590.
- Kimura, D. (1995). Estrogen replacement therapy may protect against intellectual decline in postmenopausal women. *Hormones and Behavior, 29*(3), 312-321. doi: 10.1006/hbeh.1995.1022
- Kramer, A. F., Bherer, L., Colcombe, S. J., Dong, W., & Greenough, W. T. (2004). Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 59*(9), M940-957.
- Kramer, A. F., Hahn, S., & Gopher, D. (1999). Task coordination and aging: explorations of executive control processes in the task switching paradigm. *Acta Psychol (Amst), 101*(2-3), 339-378.
- Kramer, A. F., & Larish, J. F. (1995). Training for Attentional Control in Dual Task Settings: A Comparison of Young and Old Adults. *Journal of Experimental Psychology: Applied, 1*(1), 50-76.
- Krug, R., Born, J., & Rasch, B. (2006). A 3-day estrogen treatment improves prefrontal cortex-dependent cognitive function in postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology, 31*(8), 965-975. doi: 10.1016/j.psychneuen.2006.05.007
- Lee, J. S., Kwok, T., Leung, P. C., & Woo, J. (2006). Medical illnesses are more important than medications as risk factors of falls in older community dwellers? A cross-sectional study. *Age Ageing, 35*(3), 246-251. doi: 10.1093/ageing/afj056
- Lezak, M. D., & Lezak, M. D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). New York: Oxford University Press.
- Lobo, A., Launer, L. J., Fratiglioni, L., Andersen, K., Di Carlo, A., Breteler, M. M., . . . Hofman, A. (2000). Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology, 54*(11 Suppl 5), S4-9.
- Lord, C., Buss, C., Lupien, S. J., & Pruessner, J. C. (2008). Hippocampal volumes are larger in postmenopausal women using estrogen therapy compared to past users, never users and men: A possible window of opportunity effect. *Neurobiology of Aging, 29*(2008), 95-101.
- Lussier, M., Gagnon, C., & Bherer, L. (2012). An investigation of response and stimulus modality transfer effects after dual-task training in younger and older. *Front Hum Neurosci, 6*, 129. doi: 10.3389/fnhum.2012.00129
- MacLennan, A. H. (2007). HRT: a reappraisal of the risks and benefits. *Medical Journal of Australia, 186*(12), 643-646.
- MacLennan, A. H., Henderson, V. W., Paine, B. J., Mathias, J., Ramsay, E. N., Ryan, P., . . . Taylor, A. W. (2006). Hormone therapy, timing of initiation, and

- cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. *Menopause*, 13(1), 28-36. doi: 10.1097/01.gme.0000191204.38664.61 [doi]00042192-200613010-00008 [pii]
- Maki, P. M. (2013). Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: a scientific update on clinical studies. *Menopause*, 20(6), 695-709. doi: 10.1097/GME.0b013e3182960cf8
- Maki, P. M., & Dumas, J. (2009). Mechanisms of action of estrogen in the brain: insights from human neuroimaging and psychopharmacologic studies. *Seminars in Reproductive Medicine*, 27(3), 250-259. doi: 10.1055/s-0029-1216278 [doi]
- Maki, P. M., Gast, M. J., Vieweg, A. J., Burriss, S. W., & Yaffe, K. (2007). Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology*, 69(13), 1322-1330. doi: 10.1212/01.wnl.0000277275.42504.93
- Maki, P. M., & Sundermann, E. (2009). Hormone therapy and cognitive function. *Human Reproduction Update*, 15(6), 667-681. doi: 10.1093/humupd/dmp022
- Meinz, E. J., & Salthouse, T. A. (1998). Is age kinder to females than to males? *Psychonomic Bulletin & Review*, 5(1), 56-70.
- Miller, K. J., Conney, J. C., Rasgon, N. L., Fairbanks, L. A., & Small, G. W. (2002). Mood symptoms and cognitive performance in women estrogen users and nonusers and men. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(11), 1826-1830.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100. doi: 10.1006/cogp.1999.0734
- Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends Cogn Sci*, 7(3), 134-140.
- Munro, C. A., Winicki, J. M., Schretlen, D. J., Gower, E. W., Turano, K. A., Munoz, B., . . . West, S. K. (2012). Sex differences in cognition in healthy elderly individuals. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*. doi: 10.1080/13825585.2012.690366
- Niemeier, J. P., Marwitz, J. H., Leshner, K., Walker, W. C., & Bushnik, T. (2007). Gender differences in executive functions following traumatic brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation*, 17(3), 293-313.
- O'Loughlin, J. L., Robitaille, Y., Boivin, J. F., & Suissa, S. (1993). Incidence of and risk factors for falls and injurious falls among the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol*, 137(3), 342-354.
- Palmer, D. L., & Folds-Bennett, T. (1998). Performance on two attention tasks as a function of sex and competition. *Perceptual & Motor Skills*, 86(2), 363-370.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122 (Pt 3), 383-404.

- Peters, M. (2005). Sex differences and the factor of time in solving Vandenberg and Kuse mental rotation problems. *Brain and Cognition*, 57(2), 176-184. doi: S0278-2626(04)00239-8 [pii]10.1016/j.bandc.2004.08.052 [doi]
- Pines, A., Sturdee, D. W., Birkhauser, M. H., Schneider, H. P., Gambacciani, M., & Panay, N. (2007). IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric*, 10(3), 181-194.
- Proust-Lima, C., Amieva, H., Letenneur, L., Orgogozo, J. M., Jacqmin-Gadda, H., & Dartigues, J. F. (2008). Gender and education impact on brain aging: a general cognitive factor approach. *Psychology and Aging*, 23(3), 608-620.
- Ragland, J. D., Coleman, A. R., Gur, R. C., Glahn, D. C., & Gur, R. E. (2000). Sex differences in brain-behavior relationships between verbal episodic memory and resting regional cerebral blood flow. *Neuropsychologia*, 38(4), 451-461.
- Rapp, S. R., Espeland, M. A., Shumaker, S. A., Henderson, V. W., Brunner, R. L., Manson, J. E., . . . Investigators, W. (2003). Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 289(20), 2663-2672. doi: 10.1001/jama.289.20.2663 [doi]289/20/2663 [pii]
- Raz-de-marée: Impact de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada. (2010): Société Alzheimer du Canada.
- Read, S., Pedersen, N. L., Gatz, M., Berg, S., Vuoksimaa, E., Malmberg, B., . . . McClearn, G. E. (2006). Sex differences after all those years? Heritability of cognitive abilities in old age. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 61(3), P137-143.
- Resnick, S. M., Espeland, M. A., An, Y., Maki, P. M., Coker, L. H., Jackson, R., . . . Rapp, S. R. (2009). Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(11), 4152-4161. doi: 10.1210/jc.2009-1340
- Resnick, S. M., Pham, D. L., Kraut, M. A., Zonderman, A. B., & Davatzikos, C. (2003). Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci*, 23(8), 3295-3301.
- Roman, G. C. (2003). Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J Am Geriatr Soc*, 51(5 Suppl Dementia), S296-304. doi: 10.1046/j.1532-5415.5155.x
- Schmidt, R., Fazekas, F., Reinhart, B., Kapeller, P., Fazekas, G., Offenbacher, H., . . . Freidl, W. (1996). Estrogen replacement therapy in older women: a neuropsychological and brain MRI study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 44(11), 1307-1313.
- Seo, E. H., Lee, D. Y., Choo, L. H., Kim, S. G., Kim, K. W., Youn, J. C., . . . Woo, J. I. (2008). Normative study of the Stroop Color and Word Test in an educationally diverse elderly population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 21.

- Sherwin, B. B. (2003). Steroid hormones and cognitive functioning in aging men: a mini-review. *Journal of Molecular Neuroscience*, 20(3), 385-393.
- Sherwin, B. B. (2005). Estrogen and memory in women: how can we reconcile the findings? *Hormones and Behavior*, 47(3), 371-375. doi: 10.1016/j.yhbeh.2004.12.002
- Sherwin, B. B. (2006). Estrogen and cognitive aging in women. *Neuroscience*, 138(3), 1021-1026.
- Sherwin, B. B. (2007). The critical period hypothesis: can it explain discrepancies in the oestrogen-cognition literature? *Journal of Neuroendocrinology*, 19(2), 77-81. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01508.x
- Sherwin, B. B., Chertkow, H., Schipper, H., & Nasreddine, Z. (2011). A randomized controlled trial of estrogen treatment in men with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 32(10), 1808-1817. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.11.002
- Shumaker, S. A., Legault, C., Kuller, L., Rapp, S. R., Thal, L., Lane, D. S., . . . Coker, L. H. (2004). Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *The Journal of the American Medical Association*, 291(24), 2947-2958.
- Shumaker, S. A., Legault, C., Rapp, S. R., Thal, L., Wallace, R. B., Ockene, J. K., . . . Wactawski-Wende, J. (2003). Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 289(20), 2651-2662.
- Speck, O., Ernst, T., Braun, J., Koch, C., Miller, E., & Chang, L. (2000). Gender differences in the functional organization of the brain for working memory. *Neuroreport*, 11(11), 2581-2585.
- Spence, I., Yu, J. J., Feng, J., & Marshman, J. (2009). Women match men when learning a spatial skill. *Journal of Experimental Psychology Learning Memory and Cognition*, 35(4), 1097-1103. doi: 2009-09620-007 [pii] 10.1037/a0015641 [doi]
- Springer, S., Giladi, N., Peretz, C., Yogev, G., Simon, E. S., & Hausdorff, J. M. (2006). Dual-tasking effects on gait variability: the role of aging, falls, and executive function. *Movement Disorders*, 21(7), 950-957.
- Strobach, T., Frensch, P., Muller, H., & Schubert, T. (2012). Age- and practice-related influences on dual-task costs and compensation mechanisms under optimal conditions of dual-task performance. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 19(1-2), 222-247. doi: 10.1080/13825585.2011.630973
- Sturdee, D. W., Pines, A., International Menopause Society Writing, G., Archer, D. F., Baber, R. J., Barlow, D., . . . Stevenson, J. C. (2011). Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive

- strategies for midlife health. *Climacteric*, 14(3), 302-320. doi: 10.3109/13697137.2011.570590 [doi]
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63(3-4), 289-298.
- Taylor, A. W., MacLennan, A. H., & Avery, J. C. (2006). Postmenopausal hormone therapy: who now takes it and do they differ from non-users? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 46(2), 128-135. doi: 10.1111/j.1479-828X.2006.00542.x
- Thilers, P. P., Macdonald, S. W., Nilsson, L. G., & Herlitz, A. (2010). Accelerated postmenopausal cognitive decline is restricted to women with normal BMI: longitudinal evidence from the Betula project. *Psychoneuroendocrinology*, 35(4), 516-524. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.08.018
- Tun, P. A., & Lachman, M. E. (2008). Age differences in reaction time and attention in a national telephone sample of adults: education, sex, and task complexity matter. *Developmental Psychology*, 44(5), 1421-1429.
- Van der Elst, W., Van Boxtel, M. P., Van Breukelen, G. J., & Jolles, J. (2006). The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment*, 13(1), 62-79.
- van Hooren, S. A., Valentijn, A. M., Bosma, H., Ponds, R. W., van Boxtel, M. P., & Jolles, J. (2007). Cognitive functioning in healthy older adults aged 64-81: a cohort study into the effects of age, sex, and education. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 14(1), 40-54.
- Verghese, J., Buschke, H., Viola, L., Katz, M., Hall, C., Kuslansky, G., & Lipton, R. (2002). Validity of divided attention tasks in predicting falls in older individuals: a preliminary study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(9), 1572-1576.
- Verhaeghen, P. (2011). Aging and Executive Control: Reports of a Demise Greatly Exaggerated. *Current Directions in Psychological Science*, 20(3), 174-180. doi: 10.1177/0963721411408772
- Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev*, 26(7), 849-857.
- Verhaeghen, P., Steitz, D. W., Sliwinski, M. J., & Cerella, J. (2003). Aging and dual-task performance: a meta-analysis. *Psychol Aging*, 18(3), 443-460.
- Voyer, D., Voyer, S., & Bryden, M. P. (1995). Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychological Bulletin*, 117(2), 250-270.
- Wegesin, D. J., & Stern, Y. (2007). Effects of hormone replacement therapy and aging on cognition: evidence for executive dysfunction. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 14(3), 301-328.

- Wharton, W., Dowling, M., Khosropour, C. M., Carlsson, C., Asthana, S., & Gleason, C. E. (2009). Cognitive benefits of hormone therapy: Cardiovascular factors and healthy-user bias. *Maturitas*, 64(2009), 182-187.
- Willis, S. L., & Schaie, K. W. (1986). Training the elderly on the ability factors of spatial orientation and inductive reasoning. *Psychol Aging*, 1(3), 239-247.
- Willis, S. L., Tennstedt, S. L., Marsiske, M., Ball, K., Elias, J., Koepke, K. M., . . . Wright, E. (2006). Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *Jama*, 296(23), 2805-2814. doi: 10.1001/jama.296.23.2805
- Wilson, D. H., Taylor, A. W., & MacLennan, A. H. (1998). Health status of hormone replacement therapy users and non-users as determined by the SF-36 quality-of-life dimension. *Climacteric*, 1(1), 50-54.
- Yaffe, K., Vittinghoff, E., Ensrud, K. E., Johnson, K. C., Diem, S., Hanes, V., & Grady, D. (2006). Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Archives of Neurology*, 63(7), 945-950. doi: 10.1001/archneur.63.7.945 [pii] 10.1001/archneur.63.7.945 [doi]
- Yogev-Seligmann, G., Hausdorff, J. M., & Giladi, N. (2008). The role of executive function and attention in gait. *Movement Disorders*, 23(3), 329-342; quiz 472. doi: 10.1002/mds.21720 [doi]
- Yogev-Seligmann, G., Rotem-Galili, Y., Mirelman, A., Dickstein, R., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2010). How does explicit prioritization alter walking during dual-task performance? Effects of age and sex on gait speed and variability. *Physical Therapy*, 90(2), 177-186. doi: 10.2522/ptj.20090043
- Yonker, J. E., Adolfsson, R., Eriksson, E., Hellstrand, M., Nilsson, L. G., & Herlitz, A. (2006). Verified hormone therapy improves episodic memory performance in healthy postmenopausal women. *Neuropsychology, development, and cognition. Section B, Aging, neuropsychology and cognition*, 13(3-4), 291-307.
- Yonker, J. E., Eriksson, E., Nilsson, L. G., & Herlitz, A. (2003). Sex differences in episodic memory: minimal influence of estradiol. *Brain and Cognition*, 52(2), 231-238.
- Zehnder, F., Martin, M., Altgassen, M., & Clare, L. (2009). Memory training effects in old age as markers of plasticity: a meta-analysis. *Restor Neurol Neurosci*, 27(5), 507-520. doi: 10.3233/rnn-2009-0491